

ANNÉE 1965 - N° 20

**Toxicité Générale Aiguë et Propriétés
Physicochimiques des Ions Métalliques**

THÈSE

pour le

Doctorat d'Etat en Pharmacie

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de LYON

et soutenue publiquement le 19 Janvier 1965

pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie

par

BIENVENU Pierre

PHARMACIEN CAPITAINE

né le 5 Novembre 1937 à ARROU (Eure-et-Loir)

**Toxicité Générale Aigüe et Propriétés
Physicochimiques des Ions Métalliques**

THÈSE

pour le

Doctorat d'Etat en Pharmacie

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de LYON

et soutenue publiquement le 19 Janvier 1965

pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie

par

BIENVENU Pierre

PHARMACIEN CAPITAINE

né le 5 Novembre 1937 à ARROU (Eure-et-Loir)



FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

P E R S O N N E L D E L A F A C U L T E

Doyens Honoraires :

M. J. LEPINE : Membre de l'Institut
M. H. HERMANN : Correspondant de l'Institut

Doyen :

M. J.F. CIER

Assesseurs :

M. M. LEVRAT
M. L. REVOL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL,
GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET,
HERMANN, ROCHET, POLLOSSON.

PROFESSEURS

MM. CIBERT	Clinique Urologique
PONTHUS (détaché à Beyrouth)	Physique biologique
DECHAUME	Clinique Neuro-psychiatrique et d'Hygiène men- tale
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale P
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
CROIZAT	Clinique médicale C
ENSELME	Chimie biologique et médicale
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
REVOL	Pharmacie galénique

MM. PIGEAUD	Clinique Obstétricale
BOURRET	Médecine du travail
LEVRAT	Clinique médicale A
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
NETIEN	Botanique et cryptogamie
BERTRAND	Clinique chirurgicale C
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie
ROCHE	Médecine légale et déontologie
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie
BRUN	Clinique de pneumo-phtisiologie
CREYSSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique
DARGENT	Clinique carcinologique
GUICHARD	Anatomie pathologique
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale
LATARJET	Anatomie
PEYCELON	Pathologie chirurgicale
GIRARD Marcel	Clinique médicale D
VACHON	Pathologie médicale
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
PAPILLON	Radiologie
JEUNE	Clinique médicale Infantile et Hygiène du 1er Age
GONIN	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale
MONNET	Bactériologie
BANSSILLON	Physiologie et pathologie obstétricales
CHATONNET	Physiologie B
GUINET	Clinique endocrinologique
TRILLAT	Clinique de chirurgie orthopédique
FREIDEL	Clinique stomatologique
MARION Joseph	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles
DORCHE	Matière médicale et législation pharmaceutique
DUMONT Louis	Histologie et embryologie
PERROT	Chimie
CIER J.F.	Physiologie A
PERRIN J.	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
MICHAUD Pierre	Clinique de Chirurgie cardiaque
X.....	Clinique des maladies infectieuses



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553416_0057

MM. X.....	Biologie médicale et pharmacodynamie
X.....	Clinique gynécologique
X.....	Thérapeutique

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM. BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine
BERTOYE	Batériologie
MANSUY	Neuro-chirurgie
COLLET	Chimie générale et pharmaceutique
SARROUY	Clinique de pédiatrie et puériculture
LACROIX	Hygiène et climatologie
LIARAS	Clinique chirurgicale propédeutique
LECUIRE	Neuro-chirurgie
REVOL	Médecine générale
GOINARD	Thérapeutique chirurgicale
CIER André	Pharmacie Chimique et Pharmacologie
PONT Maurice	Médecine générale

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. ROMAN	Parasitologie
FEROLDI	Anatomie pathologique
MORET	Physique biologique
ODDOUX	Botanique et cryptogamie
de SOLLIERS	Chimie analytique
DESPIERRES	Médecine générale
TOLOT	Médecine du travail
GARIN	Parasitologie

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES TITULAIRES

MM. CREYSSEL Roger	Chimie biologique
THIVOLET	Hygiène
PINET	Electro-Radiologie
GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
DESCOTES	Chirurgie générale
JOUVET	Pathologie expérimentale
PEYRIN	Physique biologique
TOMMASI	Anatomie pathologique
BUFFARD	Electro-radiologie
LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
de MOURGUES F.	Stomatologie
NAUSSAC	Maladies infectieuses

MM. REBOUILLAT	Chirurgie générale
ROMAGNY	Pédiatrie
DELAHAYE	Médecine générale
DELEUZE	Anesthésiologie
GIRAUD	Electro-raiologie diagnostic et thérapeutique
MICHEL	Anesthésiologie
FRANCOIS	Pédiatrie et puériculture
MICHOULIER	Chirurgie générale
COLOMB	Dermatologie
LAMBERT	Médecine générale
FRIES	Médecine générale
GILLY	Pédiatrie
ROBERT	Médecine générale
BOUCHET	Anatomie
BETHENOD	Pédiatrie
GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie
LARBRE	Pédiatrie
SOUSTELLE	Chirurgie générale
VIALA	Médecine générale
VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie
KALB	Pneumo-phtisiologie

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES STAGIAIRES

MM. FAVRE-GILLY	Hématologie
GIROD	Histologie et embryologie
GRAS	Chimie biologique
MALLEIN	Chimie analytique
RIFFAT	Hygiène
FAUCON	Biologie médicale et pharmacodynamie
FLANDROIS	Physiologie
VIALIER-RAYNARD	Bactériologie

AGREGES EN EXERCICE

MM. BONAMOUR	Ophtalmologie
COLIN	Médecine légale
de MOURGUES Georges	Chirurgie générale
DEVIC	Médecine générale
DUMONT Martial	Obstétrique
DURAND	Urologie
FRANCILLON	Chirurgie générale
SAUBIER	Chirurgie générale
SCHOTT	Neuro-psychiatrie
ALLEGRE	Neuro-chirurgie
CHASSARD	Electro-radiologie

MM. FAYASSE	Orthopédie
GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
GARDE	Médecine générale
HUGONNIER	Ophtalmologie
MARET	Chirurgie générale
MORNEX	Médecine générale
NORMAND	Médecine générale
PERRIN André	Médecine générale
DUMAS	Stomatologie
GARMIER	Obstétrique
NOEL	Médecine générale
SCHNEPP	Orthopédie

EXAMINATEURS DE LA THESE :

Président : M. le Professeur A. CIER

Assesseurs: MM. A. BADINAND
B. DREVON
J.O. PEYRIN

A MA FEMME ET A MA FILLE

En témoignage d'affection

A MES PARENTS ET BEAUX-PARENTS

Avec mon attachement reconnaissant,

A MA FAMILLE ET A MES AMIS

Ce modeste travail est dédié.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur A. CIER

Il nous fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Après nous avoir confié ce travail, il en a suivi à chaque instant l'exécution, nous faisant bénéficier de ses conseils éclairés et de son aide bienveillante.

Nous ne saurions assez lui exprimer notre respectueux attachement et notre profonde reconnaissance.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

Monsieur le Professeur A. BADINAND

dont nous avons vivement apprécié le
très riche enseignement et la grande bien-
veillance.

Monsieur le Professeur B. DREVON

alliant dans ses cours précision et clar-
té, il a été pour nous un maître respectueu-
sement admiré.

Monsieur le Professeur Agrégé J.O. PEYRIN

qui a su par la netteté et la rigueur de
ses exposés nous faire aimer la Physique Bio-
logique.

En témoignage de gratitude et de profond respect.

A MONSIEUR LE PHARMACIEN CAPITAINE NOFRE

Il nous a guidé et prodigué très souvent
ses conseils avertis.

Sa vaste culture scientifique et son enthousiasme sont pour nous des exemples.

Nous l'assurons de notre vive reconnaissance.

A NOS CAMARADES DU LABORATOIRE.

A NOS CHEFS DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE.

I N T R O D U C T I O N

A la "toxicité moléculaire" qui caractérise en général les composés organiques, on peut opposer, semble-t-il, une "toxicité atomique", propre aux éléments minéraux et tout particulièrement aux métaux, suffisamment spécifique pour entraîner dans la plupart des cas la toxicité de tous leurs composés.

Certes, comme le souligne R. FABRE (46) dans son introduction à l'étude des poisons minéraux, cette toxicité dépend aussi de la nature des sels utilisés; elle peut être atténuée, ou même dissimulée, comme l'est l'élément à ses réactions chimiques, mais on retrouve toujours, aux doses létales, un certain nombre de symptômes caractéristiques de l'empoisonnement par le métal considéré ; quels que soient les sels de plomb ou de mercure en cause, il s'agit toujours d'une intoxication saturnine ou mercurielle.

Cependant, les premières tentatives qui ont été faites pour relier les toxicités des éléments à leurs propriétés physico-chimiques - notamment aux poids équivalents et aux masses atomiques - n'ont conduit qu'à des résultats contradictoires.

Il est vrai qu'elles datent de la moitié du dix-neuvième siècle, mais celles qui sont postérieures à la publication par MENDELEEV de sa classification des éléments n'ont pas permis davantage d'établir une corrélation satisfaisante entre toxicité et numéro atomique. Rappelant les recherches de ces précurseurs, LAUNOY (90) concluait : "il n'existe aucune relation qui permette de rattacher les toxicités des sels métalliques à leurs propriétés chimiques".

Sans doute faut-il noter que les notions de toxicité, la définition même du terme étaient encore très imprécises.

L'emploi des méthodes statistiques et une standardisation des essais ont rendu possible, depuis lors, une "mesure" de la toxicité générale aiguë.

Nous sommes encore loin d'avoir une connaissance générale des phénomènes intimes par lesquels s'exerce l'action du toxique et dont la létalité n'est que la résultante finale. Toutefois, les progrès réalisés dans le domaine de la chimie des complexes et la mise en évidence de leur rôle physiologique, ce dont les métallo-enzymes rendent compte en partie, ont permis d'interpréter, dans certains cas, les processus toxiques au niveau cellulaire et même moléculaire (115 - 131 - 25 - 180 - 52 - 24).

C'est ainsi que les études les plus récentes (28 - 53 - 139 - 141) ont établi qu'il existait un parallélisme entre les constantes de stabilité de quelques complexes métalliques et la toxicité relative des éléments correspondants.

Jusqu'ici, de telles relations n'ont été retrouvées qu'avec des métaux de transition, série qui est caractérisée par un ordre constant des affinités (mesurées par les constantes de stabilité), quel que soit le groupe "liant" considéré (76 - 99).

Mais la possibilité, pour un ion métallique, de former des complexes, dépend étroitement de ses propriétés physico-chimiques, reliées en dernière analyse à sa structure électronique.

La classification de MENDELEEV reflète un "principe" de périodicité qui s'applique à de nombreuses propriétés physico-chimiques

des éléments et il était tentant de rechercher si les résultats obtenus avec les métaux de la série de transition constituaient un cas particulier ou au contraire pouvaient avoir une portée générale.

C'est le thème du travail que nous nous sommes proposés dans le cadre d'une étude sur la toxicité générale aiguë des ions minéraux effectuée à la Division de Chimie et Pharmacologie du Centre de Recherches du Service de Santé des Armées.

- I -

G E N E R A L I T E S

CHAPITRE I - 1

CLASSIFICATION PERIODIQUE ET PROPRIETES PHYSICOCHEMISTIQUES DES IONS METALLIQUES

I-1-1- Classification périodique et struc- ture électronique -

I-1-1-1- Les classifications périodiques -

Bien avant que la structure de l'atome ait été connue, certains chimistes ont remarqué des analogies dans les propriétés physiques et chimiques des éléments qu'ils ont ainsi été amenés à grouper en familles (DOBEREINER, 1817; DUMAS et LENSSSEN, 1857; DE CHANCOURTOIS, 1862; NEWLANDS, 1863-66). Cependant c'est à MENDELEEV (1869) que revient le mérite d'avoir réalisé un tableau périodique qui a subsisté et a été très peu modifié jusqu'à nos jours. Rangés par ordre de masses atomiques croissantes, les éléments forment des périodes horizontales de longueur telle que ceux qui possèdent les mêmes propriétés se trouvent dans une même colonne verticale. Ainsi, sont déterminées sept périodes : une très courte de deux éléments, deux courtes à 8 éléments et quatre périodes longues comportant 18 éléments, à l'exception de la dernière période, incomplète.

Par la suite, pour rendre compte des nouvelles acquisitions dans la connaissance des propriétés atomiques, de nombreuses classifications furent proposées.

Identiques sur le principe, elles diffèrent essentiellement par leur forme : carrées (153), triangulaires (174) (185), circulaires (145) (132), spirales (112) (44) (160) (161), enfin, tridi-

mensionnelles (113) (39) (135). Une telle abondance de formes proposées reflète la richesse du principe de périodicité de MENDELEEV, mais présente peu d'intérêt.

En effet, selon TOMKEIEFF (160), la classification périodique est "un système topologique combinatoire basé sur l'incidence (position) et non sur la congruence (mesure), ce qui permet de la projeter autant que la colinéarité des points et la concurrence des lignes restent invariantes". Les différents types de classifications sont donc équivalents, et nous reproduisons (Tableau I) une classification simple, du type de la première classification de MENDELEEV (forme longue).

A la manière de SHAW (140), nous avons fait figurer dans le tableau I certaines données concernant la structure et les propriétés des atomes. Outre le numéro atomique, placé à droite du symbole de l'élément, sont données pour l'ensemble des éléments les groupements de liaison dans les composés de coordination (c), et enfin les électronégativités (e) correspondant au principal degré d'oxydation (z).

I-1-1-2- Structure de l'atome -

Confirmant les travaux de PERRIN et RUTHERFORD, et les approfondissant, BOHR proposa en 1913 un modèle d'atome dont les développements de la mécanique ondulatoire ont mis en lumière le caractère approximatif.

Au modèle de BOHR, à orbites électroniques bien définies, se substitue un modèle non rigide, ni représentable matériellement, puisque l'on ne connaît des électrons périphériques du noyau que leur probabilité de présence.

Groupes et structure	IA	IIA	IIIA	IVA	V	VA	VIA	VIIA	VIII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV	XV	XVI	XVII	XVIII
Structure	ns ¹	ns ²	(n-1)d ¹ ns ²	(n-1)d ² ns ²	(n-1)d ³ ns ²	(n-1)d ⁴ ns ²	(n-1)d ⁵ ns ¹	(n-1)d ⁶ ns ²	(n-1)d ⁷ ns ²	(n-1)d ⁸ ns ²	(n-1)d ⁹ ns ²	(n-1)d ¹⁰ ns ²	(n-1)d ¹⁰ ns ²	(n-1)d ¹⁰ ns ²	(n-1)d ¹⁰ ns ²	(n-1)d ¹⁰ ns ²	(n-1)d ¹⁰ ns ²	(n-1)d ¹⁰ ns ²	(n-1)d ¹⁰ ns ²	(n-1)d ¹⁰ ns ²
Periodes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
1	1 H z: 0,1 c: 0,1																		2 He z: 0,1 c: 0,1	
2	3 Li z: 0,1 c: 0,1	4 Be z: 0,2 c: 0,2																	5 B z: 0,2 c: 0,2	6 C z: 0,3 c: 0,3
3	11 Na z: 0,2 c: 0,2	12 Mg z: 0,3 c: 0,3																	13 Al z: 0,3 c: 0,3	14 Si z: 0,4 c: 0,4
4	19 K z: 0,4 c: 0,4	20 Ca z: 0,4 c: 0,4	21 Sc z: 0,4 c: 0,4	22 Ti z: 0,4 c: 0,4	23 V z: 0,5 c: 0,5	24 Cr z: 0,5 c: 0,5	25 Mn z: 0,5 c: 0,5	26 Fe z: 0,6 c: 0,6	27 Co z: 0,6 c: 0,6	28 Ni z: 0,6 c: 0,6	29 Cu z: 0,6 c: 0,6	30 Zn z: 0,6 c: 0,6	31 Ga z: 0,6 c: 0,6	32 Ge z: 0,6 c: 0,6	33 As z: 0,6 c: 0,6	34 Se z: 0,6 c: 0,6	35 Br z: 0,6 c: 0,6	36 Kr z: 0,6 c: 0,6		
5	37 Rb z: 0,5 c: 0,5	38 Sr z: 0,5 c: 0,5	39 Y z: 0,5 c: 0,5	40 Zr z: 0,5 c: 0,5	41 Nb z: 0,5 c: 0,5	42 Mo z: 0,5 c: 0,5	43 Tc z: 0,5 c: 0,5	44 Ru z: 0,5 c: 0,5	45 Rh z: 0,5 c: 0,5	46 Pd z: 0,5 c: 0,5	47 Ag z: 0,5 c: 0,5	48 Cd z: 0,5 c: 0,5	49 In z: 0,5 c: 0,5	50 Sn z: 0,5 c: 0,5	51 Sb z: 0,5 c: 0,5	52 Te z: 0,5 c: 0,5	53 I z: 0,5 c: 0,5	54 Xe z: 0,5 c: 0,5		
6	55 Cs z: 0,6 c: 0,6	56 Ba z: 0,6 c: 0,6	57 La z: 0,6 c: 0,6	58 Ce z: 0,6 c: 0,6	59 Pr z: 0,6 c: 0,6	60 Nd z: 0,6 c: 0,6	61 Pm z: 0,6 c: 0,6	62 Sm z: 0,6 c: 0,6	63 Eu z: 0,6 c: 0,6	64 Gd z: 0,6 c: 0,6	65 Tb z: 0,6 c: 0,6	66 Dy z: 0,6 c: 0,6	67 Ho z: 0,6 c: 0,6	68 Er z: 0,6 c: 0,6	69 Tm z: 0,6 c: 0,6	70 Yb z: 0,6 c: 0,6	71 Lu z: 0,6 c: 0,6			
7	87 Fr z: 1 c: 1	88 Ra z: 1 c: 1	89 Ac z: 1 c: 1	90 Th z: 1 c: 1	91 Pa z: 1 c: 1	92 U z: 1 c: 1	93 Np z: 1 c: 1	94 Pu z: 1 c: 1	95 Am z: 1 c: 1	96 Cm z: 1 c: 1	97 Bk z: 1 c: 1	98 Cf z: 1 c: 1	99 Es z: 1 c: 1	100 Fm z: 1 c: 1	101 Md z: 1 c: 1	102 No z: 1 c: 1	103 Lr z: 1 c: 1			

Tableau I - Classification périodique d'après SHAW

Comme hypothèse fondamentale, DE BROGLIE (1923) admet qu'aux électrons sont associées des ondes de longueur d'onde λ telle que

$$\lambda = \frac{h}{mv} = \frac{h}{p}, \quad h \text{ étant la constante de PLANCK, } m, v \text{ et } p, \text{ respectivement la masse, la vitesse, et la quantité de mouvement associées à l'électron.}$$

De plus, le principe d'incertitude d'HEISENBERG (1926) exprime qu'on ne peut déterminer au même instant la position et l'énergie d'un corpuscule comme l'électron.

La position dans l'espace est décrite par une fonction y solution de l'équation d'onde de SCHRÖDINGER *. La quantité y^2 représente la probabilité de présence de l'électron au point de coordonnées (x, y, z) et à l'instant t . Les orbites de BOHR, bien définies, deviennent des zones de probabilité maximum de présence de l'électron. Les nombres quantiques principal (n), secondaire (l), magnétique (m) et de spin (s) relatifs aux grandeurs associées à l'électron subsistent sous forme modifiée (36) et déterminent la répartition de la densité électronique.

Aux différentes valeurs $n = 1, 2, 3, 4 \dots$ du nombre quantique principal correspondent les orbites ou couches électroniques K, L, M, N... A l'intérieur de ces dernières, les états ou orbitales s, p, d, f se rattachent au nombre quantique secondaire. Enfin, les électrons ayant le même nombre quantique magnétique occupent une même case et il existe un nombre maximum n^2 de cases pour une couche n (règle de STONER). Le principe de PAULI affirmant que dans une cas il y a au plus place pour deux électrons, de spin $+1/2$ et $-1/2$, une couche n renfermera au plus $2n^2$ électrons.

* L'équation d'onde de SCHRÖDINGER s'exprime par la relation :

$$\left(\frac{\partial^2 y}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 y}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 y}{\partial z^2} \right) + \frac{8\pi^2 m}{h^2} (E - V) y = 0 \quad \text{où } m \text{ est la masse de l'électron, } E \text{ son énergie totale, } V \text{ son énergie potentielle et } x, y \text{ et } z \text{ ses coordonnées rectangulaires.}$$

Les nombres quantiques étant connus pour les différents électrons, il devient possible de représenter la structure électronique d'un élément donné. Chaque nouvel électron d'une couche électronique va dans le niveau d'énergie le plus faible disponible. Pour les orbitales, l'ordre d'énergie croissant est le suivant :

$$1s < 2s < 2p < 3s < 3d \approx 4s < 4p < 4d \\ \approx 5s < 5p < 6s < 5d < 6p \approx 4f < 7s < 6d < 5f$$

Dans le tableau I, nous avons indiqué d'après SHAW (140) les orbitales en voie de saturation dans chaque période.

Pour une colonne donnée du tableau périodique, les électrons se disposent de façon similaire dans un même type d'orbitale : orbitales s (groupes I et II) orbitales (n-1) d (éléments de transition III B à VIII) orbitales n p (III A à VII A).

C'est sur cette analogie des couches électroniques que repose le caractère périodique des propriétés physicochimiques des éléments.

I-1-2 - Périodicité des propriétés physicochimiques des éléments-

I-1-2-1- Périodicité principale et "secondaire"-

Le numéro atomique de chaque élément, à l'origine arbitraire (VAN DEN BROEK 1911), puis justifié par MOSELEY (1913), s'identifie en définitive au nombre d'électrons périnucléaires. A intervalles réguliers de numéros atomiques, se retrouvent des analogies entre les propriétés physicochimiques des éléments.

Défini par son poids et son numéro atomique, chaque nuclide est caractérisé par ses propriétés physicochimiques, dont rendent compte essentiellement les types de liaisons chimiques qu'il peut contracter.

Ces caractéristiques sont étroitement liées entre elles et dépendent de la structure électronique de l'atome, à tel point que certains auteurs dont HSUEH et CHANG (75) ont cru pouvoir établir d'après ces données une équation générale * représentant les propriétés périodiques des éléments.

Plus modestement, HERDAN (72) a montré, par des études statistiques (établissement de "corrélogrammes"), que "la périodicité physique représente la somme des différentes composantes cycliques pour chacune des caractéristiques physiques étudiées". Ces dernières sont réparties en propriétés de l'atome "statique" (volume atomique, compressibilité, densité) et propriétés "dynamiques", rattachées à la perte d'électrons, ou à la perte d'atomes par le réseau (point de fusion, potentiel d'ionisation).

Les problèmes sont infiniment complexes. C'est ainsi qu'une périodicité "secondaire" a même été mise en évidence dès 1915 (10). En effet, à l'intérieur de la classification, dans les groupes et sous groupes, certaines propriétés physicochimiques comme le potentiel d'ionisation présentent des irrégularités dans leurs variations, qui se retrouvent d'une colonne à l'autre (144) (142). Cette périodicité "secondaire" pourrait se rattacher à un phénomène analogue au niveau des couches électroniques, et plus précisément à un renforcement des liaisons par électrons de valence d et f (143).

* L'équation de HSUEH et CHANG est de la forme :

$$P = k (Z^\alpha / n^\beta) \left[\int V dZ \right]^\gamma$$

où Z est le numéro atomique, n le nombre quantique principal, V la valence, k et γ des constantes générales, et β des constantes de familles. Le premier facteur (Z^α / n^β) déterminé par l'énergie et le rayon des électrons de valence, représente la variation d'amplitude de la courbe de propriété.

Le facteur $\left[\int V dZ \right]^\gamma$, fonction intégrale de la valence, détermine la périodicité des propriétés.

I-1-2-2- Liaison ionique -

Comme elle repose sur une attraction électrostatique entre atomes ionisés, la liaison ionique est reliée principalement à deux grandeurs : l'électrovalence et le potentiel d'ionisation.

L'électrovalence se confond pratiquement avec le nombre ou degré d'oxydation, qui varie de + 1 (alcalins) à + 6 (Uranium) pour les composés étudiés.

Le potentiel d'ionisation est l'énergie à laquelle il faut soumettre les atomes pour les transformer en ions en leur arrachant un ou plusieurs électrons. L'électron le plus externe, auquel correspond le niveau d'énergie le plus bas, est le plus facile à éloigner et le potentiel de première ionisation moins élevé que les suivants. Le potentiel d'ionisation étant une propriété qui dépend seulement de la structure de l'atome, sa variation présente une certaine périodicité (117) (125) (128) (143). Les valeurs des potentiels d'ionisation, mesurées avec précision, permettent de déduire celles de plusieurs autres propriétés physicochimiques (60) (177) (184).

I-1-2-3- Liaison covalente et liaison partiellement ionique -

Reflétée par le potentiel d'ionisation, la force avec laquelle l'atome retient ses électrons les plus externes peut se manifester dans d'autres types de liaison reposant sur des échanges d'électrons, et en particulier dans la covalence.

Les sels que nous avons utilisés sont à la fois ioniques et covalents. En effet, ces deux types de liaison ne représentent que des "structures limites vers lesquelles peut tendre une liaison dans la formation d'une molécule" (GOUDOT, 65). Dans un cristal de chlorure de sodium, la liaison entre les ions chlore et sodium présente

environ 65 % de caractère ionique seulement et ce sel est cependant considéré comme une substance typiquement ionique.

Une grandeur permet de prévoir le type de liaison pouvant se former entre deux atomes : l'électronégativité, définie par PAULING comme l'attraction relative d'un atome pour les électrons de valence dans une liaison covalente (116). Il existe plusieurs échelles d'électronégativité, dont les valeurs se correspondent (108 - 70 - 129).

L'électronégativité varie aussi de façon périodique avec le numéro atomique (63) et surtout avec la charge et la valence de l'atome. Elle permet le calcul de différentes données thermodynamiques (116 - 70) et des proportions relatives des caractères ionique et covalent dans les liaisons à caractère ionique partiel (116). L'électronégativité croît de 0,7 pour Cs à 4 pour F selon PAULING. Elle est directement reliée au rayon atomique dans le cas de la liaison covalente.

On préfère alors parler de "longueur de liaison", tandis que pour les composés ioniques, il s'agit du rayon ionique (62). Ce dernier présente aussi une variation périodique (109) (155) qui est sous la dépendance de l'accroissement d'une part du nombre d'électrons périphériques, d'autre part des charges nucléaires (150) (110) (83). Le rayon atomique peut être déduit du volume atomique, grandeur qui selon GALLAIS (57) n'a pas une "signification physique parfaitement satisfaisante".

I-1-2-4- Liaison de coordination -

L'attraction d'un cation pour un anion est proportionnelle à la charge du cation, mais inversement proportionnelle à son rayon. On peut donc faire intervenir le rayon dans une grandeur mesurant la force de liaison : c'est le potentiel ionique (18) égal au rapport

charge/rayon. Ce potentiel ionique règle avec l'électronégativité la formation de certains ions complexes (65) ou composés de coordination.

La liaison covalente de coordination, ou de coordinance, consiste en une mise en commun, entre un atome "donneur" et un atome "accepteur", d'un doublet d'électrons.

Les chélates sont un type particulier de complexes de coordination, où une molécule comporte plusieurs atomes "donneurs" qui peuvent se lier avec le même ion métallique "accepteur", réalisant des molécules à un ou plusieurs cycles.

I-1-2-5- Cas des ions en solution -

Ces différents types de liaison peuvent se présenter en phase aqueuse et elles interviennent donc dans les milieux biologiques.

En particulier, un nombre défini de molécules d'eau peuvent s'attacher à un ion donné par coordination. Ce nombre, ou degré d'hydratation, permet d'établir des séries d'ions, appelées séries de HOFMEISTER ou séries lyotropes, dont on suit l'importance en biologie (14 - 172).

Outre l'hydratation, les transferts d'électrons, dépendant du potentiel d'oxyde-réduction, peuvent s'exercer en solution.

Le potentiel normal d'électrode ne constitue qu'un cas particulier de potentiel d'oxydo-réduction. Ce dernier, dont on ne connaît que la valeur relative, représente un processus d'ionisation en solution, plus complexe et de signification moins directe que le potentiel d'ionisation (57).

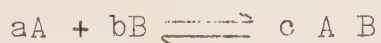
D'après KIEFFER, le potentiel normal d'électrode ne pourrait pas être relié au numéro atomique (84). Il dépend en effet de la somme des énergies de sublimation, d'ionisation et d'hydratation; ces deux dernières sont les plus importantes, et varient avec la charge et la rayon de l'ion, mais en sens opposé.

De nombreux auteurs toutefois s'accordent pour lui reconnaître un caractère de périodicité en fonction de la masse ou du numéro atomique (37) (114) (158) (143).

Quelles que soient les interprétations concernant la signification des potentiels d'oxydoréduction, ils présentent l'intérêt de mesurer l'énergie libre accompagnant une réaction chimique; ils permettent donc de déterminer les constantes K des équilibres correspondants, ou les produits ioniques et de solubilité S dans le cas de formation de composés insolubles *.

Un intérêt particulier s'attache pour notre travail aux grandeurs liées aux ions en solution aqueuse puisque c'est sous cette forme que nous les avons administrés et qu'ils se trouvent dans les milieux biologiques.

* Pour une réaction du type :



l'équation de GULDBERG et WAAGE s'écrit :

$$\frac{[A]^a [B]^b}{[AB]^c} = K$$

les substances réagissant sont désignées par A,B,AB, leurs activités respectives par : a, b, c, et K est la constante d'équilibre. Si le produit AB formé est insoluble, l'équation devient :

$$[A]^a [B]^b = S$$

ou S désigne le produit de solubilité.

Parmi toutes les propriétés physicochimiques de l'atome, nous n'en avons retenu que quelques unes dans cet exposé : seules nous intéressent, en effet, celles qui ont pu servir à l'interprétation des phénomènes toxiques dont sont responsables les ions métalliques. Le caractère commun à la plupart de ces propriétés est leur périodicité en fonction du numéro atomique : elle peut être expliquée par les structures électroniques et correspond à une dépendance plus ou moins directe entre les caractéristiques physicochimiques très diverses qui ont pu être reliées à la toxicité des ions métalliques.

CHAPITRE I-2

TOXICITE DES IONS METALLIQUES

I-2-1- Définition et critère de la toxicité -

La toxicité est le caractère de toute substance susceptible de provoquer l'altération d'un organisme vivant dans lequel elle a été introduite. Les substances toxiques existent ou non à l'état physiologique dans l'organisme considéré. L'altération qu'elles causent persiste plus ou moins longtemps; elle apparaît après un délai variable, et se présente selon son intensité comme une modification des manifestations physiologiques ou une apparition de phénomènes pathologiques suivis éventuellement de la mort (90).

La toxicité revêt donc un double aspect, qualitatif (nature du toxique) et quantitatif : l'apparition d'effets toxiques ne se produit qu'à partir d'une certaine dose, plus élevée que la concentration physiologique, pour les substances normalement présentes dans l'organisme.

La toxicité est susceptible d'une évaluation expérimentale, permettant de comparer de ce point de vue différentes substances que l'on fait agir sur des individus d'une même espèce.

L'établissement de la courbe dose-réponse pour un phénomène de "tout ou rien" tel que la mort d'un animal pose un problème statistique. En effet, même pour des animaux aussi semblables que possible, la sensibilité à une dose donnée d'un toxique varie avec les différents individus d'une même espèce. La courbe obtenue en portant en ordonnée les taux de mortalité et en abscisse les doses de toxique a une forme en S (162). Cette courbe de TREVAN représente l'intégrale d'une distribution normale de GAUSS, et traduit le caractère cumulatif des fréquences de mortalité (106). L'établissement de cette courbe sigmoïde nécessitant un grand nombre d'animaux, des artifices mathématiques ont permis une simplification. GADDUM (56), puis BLISS (12), les premiers, ont montré comment on pouvait obtenir une droite en exprimant les doses de toxiques en échelle logarithmique et les pourcentages de mortalité en unités probit. Ces probits correspondent à "l'assimilation des fréquences de morts cumulées à des pourcentages de probabilité gaussienne" (106). Les droites dose-réponse permettent de connaître par détermination graphique les doses tuant des pourcentages donnés d'animaux (pour 50 %, dose létale 50; pour 100 %, DL.100).

De nombreuses méthodes ont été proposées pour l'établissement des droites log probit (55 - 94 - 3 - 51).

A notre connaissance du moins, il existe jusqu'à maintenant peu de données comparatives s'étendant à de nombreux ions métalliques. Anciens ou récents, les travaux publiés présentent un caractère de grande disparité. La nature de l'organisme ou du substrat testé est très variable, de même que la méthode et la voie d'administration du toxique, ou encore l'interprétation statistique des résultats.

Quelle que soit l'hétérogénéité des études antérieures, nous pouvons cependant les diviser en deux groupes :

- les travaux où les valeurs de la toxicité sont interprétées en fonction de critères physico-chimiques tels ceux que nous avons envisagés plus haut (chapitre I).

- les résultats isolés qui ne sont pas rattachés à des propriétés physico-chimiques, mais peuvent l'être à des données de physiologie ou de pathologie.

I-2-2- Données interprétatives -

Nous considérerons ici le premier de ces deux groupes; on peut distinguer :

- les travaux dont les résultats expérimentaux n'ont pas fait l'objet d'une étude statistique, et dont l'interprétation ne peut être que très limitée.

- les travaux postérieurs à ceux de TREVAN (1927), réalisés avec une plus grande rigueur, qui ont permis l'établissement de corrélations plus valables.

Dès 1848, peu après la découverte de la classification périodique, BLAKE (11) tentait de grouper les corps simples en neuf familles, selon leur mode d'action. Pour BLAKE, les différents éléments d'une même famille chimique devaient exercer une action similaire dans l'organisme; l'intensité de cette action devait croître de haut en bas des colonnes du tableau périodique, la valence jouant sur le nombre des organes influencés.

A une telle conception, pour le moins schématique, succédèrent des recherches nombreuses en vue d'établir un rapport entre la toxicité et le poids atomique des éléments (121) (124) (91). Limitées à un nombre réduit de sels, elles n'aboutirent pas à des conclusions générales. D'autres travaux ne donnèrent que des résultats contradictoires (97) (118) (127).

Ces insuccès et ces divergences nous semblent partiellement explicables :

- les matériels utilisés au cours de ces recherches furent très variés. Peut-on valablement comparer des résultats obtenus à l'aide d'un animal supérieur à ceux fournis par l'expérimentation sur un végétal par exemple ? Il semble bien que chaque espèce présente ses caractéristiques particulières dans le domaine de la sensibilité aux toxiques.

Une telle constatation n'exclut d'ailleurs pas l'existence de mécanismes chimiques ou physico-chimiques simples s'exerçant à certains stades de l'action toxique, et communs aux divers êtres vivants.

- les critères de toxicité adoptés étaient bien imprécis jusqu'aux travaux de TREVAN. En particulier, l'évaluation d'une dose létale chez l'animal ne tenait pas compte de l'inégale sensibilité des divers individus au toxique considéré, c'est à dire qu'elle n'avait pas recours à une interprétation statistique.

Ces remarques permettent de comprendre combien il était difficile d'établir une corrélation directe entre numéro, ou masse atomique, et toxicité des éléments.

Bien qu'antérieurs aux travaux de TREVAN (162) ceux de MATHEWS (100) en font un précurseur dans l'interprétation de l'intoxication par les ions minéraux. Expérimentant sur les oeufs du poisson *Fundulus heteroclitus*, MATHEWS établit que "l'action toxique, comme le volume atomique était une fonction périodique du poids atomique" (*). Il existe une relation inverse entre le volume atomique et l'action toxique, et une relation directe entre le poids équivalent et l'action toxique (figure 1).

L'action toxique des ions sur les oeufs de *Fundulus* est aussi une fonction inverse du potentiel normal d'oxydoréduction (tension de dissolution). L'inter-action des ions avec la cellule vivante serait donc de nature électrique, les ions déchargeant le potentiel de la cellule.

KOLTZOV (86), IWA0 (79), JONES (80 - 81), puis SEIFRIZ (133) et aussi DANIELLI (35) ont confirmé et précisé la relation toxicité-potentiels normaux d'électrode.

Pour JONES, le logarithme de la concentration toxique est une fonction linéaire du potentiel d'électrode. Ce dernier, toutefois, ne jouerait un rôle important que dans le cas des métaux lourds (134); il serait un facteur déterminant de l'adsorbabilité des ions et de la formation de "liens" avec les éléments constitutifs du protoplasme cellulaire.

Note (*) la notion importante de numéro atomique est bien postérieure aux travaux de MATHEWS. On sait maintenant que les caractères périodiques sont fonction du numéro et non du poids atomique.

DANIELLI (34) a repris la relation linéaire établie par JONES et montré que les constantes de stabilité des complexes formés par les ions avec les protéines de la surface cellulaire étaient reliées aux potentiels normaux d'électrode.

Pourtant, la relation de JONES est en désaccord avec la formule de NERNST, qui lie les potentiels d'électrode aux concentrations ioniques. DANIELLI et DAVIES (35) proposèrent une équation faisant intervenir la différence d'électronégativité entre le métal considéré et l'atome auquel il est susceptible de se lier. Cette équation s'écrit :

$$\log (M^{q+}) = \alpha - \gamma e^{-0,25x^2}$$

où (M^{q+}) représente la concentration en ions métalliques exerçant un degré donné de toxicité, α et γ sont des constantes, e la base des logarithmes népériens et x représente la différence entre l'électronégativité du métal considéré et celle de l'oxygène.

Cette relation a été reprise et vérifiée de nouveau par SOMERS (147), qui a précisé qu'elle était en fait applicable aux liaisons avec la surface cellulaire. En effet, la différence d'électronégativité entre deux atomes représente la proportion du caractère ionique dans la liaison covalente partiellement ionique qu'ils sont susceptibles de contracter entre eux (116).

Le type de liaison dans laquelle est engagé l'ion métallique a été aussi étudié par SHAW (136). Travaillant sur un système modèle d'enzyme capable de "fixer" un cation, cet auteur a montré que le logarithme de la "toxicité" du métal sur le système était alors une fonction linéaire de la solubilité du sulfure métallique exprimée

par son produit de solubilité (*). Cette toxicité est également reliée à la somme des deux premiers potentiels d'ionisation des métaux étudiés (138) (137). Se limitant aux métaux de transition, SHAW démontra en outre que la toxicité variait parallèlement à l'ordre des constantes de stabilité des complexes (139) (141). FRANZ (53) est parvenu récemment au même résultat.

Ainsi le problème central qui semble avoir guidé les travaux les plus modernes concerne le type de liaison réalisé entre le métal et les constituants cellulaires.

I-2-3- Résultats isolés -

I-2-3-1- Selon CLAUDE BERNARD, "c'est la disparition des propriétés physiologiques qui explique la mort, et non pas les altérations anatomiques". Les actions pharmacodynamiques entrent indéniablement dans le cadre des processus toxiques. LAUNOY a même pu dire que la différence entre un médicament et un toxique était "une question de posologie".

De même que la toxicité, le rôle pharmacologique des éléments a été mis en rapport avec leur position dans la classification périodique (95) (91) (102).

Le rôle et l'importance biologiques des éléments ont aussi fait l'objet d'études de cet ordre (8) (74) (169 - 170) (140).

(*) Le produit de solubilité est le produit de la concentration des ions formés par les molécules dissoutes d'un corps en solution sursaturée.

En particulier, VINOGRADOV (170) a montré qu'il existe une périodicité du taux des éléments dans la matière vivante en fonction du numéro atomique; de plus, quand ce dernier croît, il apparaît une diminution de l'abondance relative dans la biosphère.

La courbe suivante, empruntée à cet auteur permet de constater ces deux caractéristiques (Figure 2).

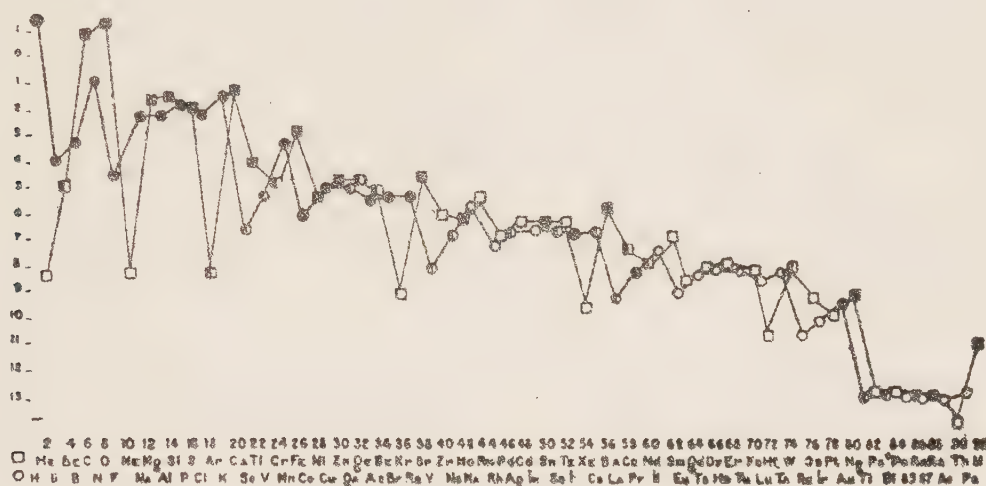


Figure 2 - D'après VINOGRADOV :

Composition quantitative atomique de la matière vivante en fonction des nombres atomiques des éléments.

Indépendamment de ces relations avec le numéro atomique, SHAW (140) a précisé que "l'importance biologique tend à être parallèle à l'abondance océanique", pour des éléments appartenant à un même groupe de la classification périodique.

On ne saurait nier l'intérêt de telles recherches, surtout si l'on considère que plusieurs auteurs ont pu relier la toxicité et l'abondance relative de certains ions dans les milieux biologiques (124) (163). Chez l'animal supérieur, il semble établi que la toxicité des ions métalliques varie en raison inverse de leur abondance dans le milieu intérieur, en particulier dans le plasma sanguin.

I-2-3-2-

L'abondance des résultats non interprétés du point de vue physico-chimique ou biologique ne le cède en rien à la diversité des animaux d'expérience et des techniques utilisées. Nous présentons quelques uns des résultats trouvés dans la littérature, nous limitant à la Souris et au Rat, et à la voie intra-péritonéale (Tableau II - page 26).

I-2-4- Modalités de l'action toxique des métaux -

Nous avons jusqu'ici envisagé les deux extrémités d'une chaîne de phénomènes :

- d'une part les caractères physico-chimiques des éléments métalliques introduits dans l'organisme.
- d'autre part une réponse globale de l'organisme, qui permet d'évaluer la toxicité.

Nous devons encore considérer l'action toxique à différents niveaux : molécules, enzymes, cellules, organes et animal entier.

Sur le plan moléculaire, il faut admettre que les ions métalliques agissent en se combinant avec certains constituants cellulaires. En particulier, des atomes donneurs d'électrons tels que S, N, O, sont susceptibles de former des composés de coordination avec certains métaux. La fixation des ions métalliques par les groupements SH a été particulièrement étudiée, "in vitro" (15) (178) comme "in vivo" (61) (41). SHAW a même proposé un modèle du processus d'intoxication métallique basé sur la liaison métal-groupement sulfhydryle (136).

Elément	Sel	Animal	DL 50		Durée jours	Réf. ^{ce}
			mg sel/Kg	mat. g/Kg		
Li	chlorure	souris	1060	25	1	(2)
Be	chlorure	rat	4,4	0,028	30	(30)
Na	chlorure	souris	3096	53	1	(2)
Mg	chlorure	rat	225 [*]	2,36	1	(165)
K	chlorure	souris	670	8,9	1	(2)
K	chlorure	souris	635	8,5	1	(189)
V	métavanadate de sodium	souris		0,26		(21)
Ga	citrate	souris	600 ^{**}	8,6	10	(42)
Rb	chlorure	souris	1209	9,9	1	(2)
Sr	bromure	rat	1000	4,4		(29)
Y	chlorure	souris	88	0,45	10	(87)
Zr	nitrate de zirconyle	rat	1250	4,6		(29)
In	Chlorure	rat	1,8	0,008	30	(40)
La	chlorure	souris	372,4	1,51	7	(68)
Ce	chlorure	souris	353,2	1,43	7	(68)
Tl	sulfate	souris	44,5 ^{***}	0,088	10	(151)
Th	chlorure	rat	68	0,181		(98)
U	nitrate d'uranyle	souris	2000 à 4000	4 à 8		(78)

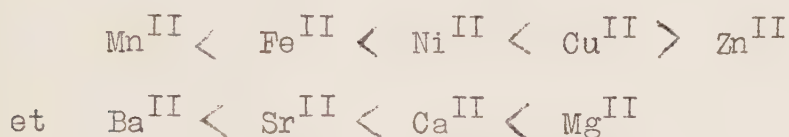
Tableau II : Toxicité aiguë d'ions métalliques empruntée à la littérature; DL pour la voie intrapéritonéale chez le rat et la souris.

* dose minima létale. ** dose exprimée en mg de métal/Kg.

*** DL₉₀.

Il serait intéressant de connaître les affinités relatives des ions métalliques pour les groupements "liants" (ligands). Cependant, ce problème n'a pu être résolu que dans le cas de quelques métaux.

IRVING et WILLIAMS (76) (180) ont établi les ordres suivants de stabilité des complexes avec la plupart des agents chélateurs ou complexants :



Parmi les complexes métalliques "physiologiques" ou non, un intérêt particulier s'attache aux chélates (28) (52) (99) et il résulte de certains travaux que la chélation "peut introduire des types de spécificité qui rendent non valables les listes d'affinités relatives" (115).

Quel que soit le type de liaison réalisé, la fixation s'effectue sur des molécules biologiquement importantes, et tout particulièrement sur les protéines. Un des stades de cette fixation serait l'adsorption* qui met en jeu des forces du type de celles de VAN DER WAALS et dont l'énergie est inférieure à celle des types classiques de liaisons chimiques.

Toutefois, la polarographie (17), l'électrophorèse (88) (181) (186), la dialyse et l'ultrafiltration (54) (166) ont permis de montrer que les phénomènes d'adsorption ne sont pas seuls en cause et que certains métaux se fixent plus solidement sur les macromolécules.

* En particulier, DREVON a montré que la fixation "in vitro" du calcium sur les protéines sériques semblait suivre la loi de FREUNDLICH (Compt. Rend. Soc. Biol. 1952, 146, 1198-1201.).

Le pH du milieu (156), la constante diélectrique (96) et le degré d'hydratation des ions (54) interviennent aussi dans les interactions entre protéines et ions en solution.

Pour DANIELLI (34) la toxicité des métaux lourds serait liée à la formation de complexes non ionisés entre une molécule de protéine (Pr) et l'ion métallique (M) selon la réaction:



Des concentrations équitoxiques de différents métaux donneront la même valeur de $[\text{MPr}]$; $[\text{M}]$ et $[\text{Pr}]$ seront alors constantes. Connaissant la constante d'équilibre K_M on pourra calculer les valeurs des concentrations équitoxiques.

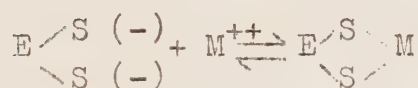
Cette constante d'équilibre étant reliée au potentiel normal d'électrode du métal considéré, l'auteur en déduit une relation linéaire entre les potentiels d'électrodes E_M et les concentrations toxiques $[\text{M}]$, du type :

$$E_M = 0,058 \log [\text{M}] + \text{constante.}$$

Un type particulier de protéines, les enzymes, nous intéresse tout particulièrement puisque leur inhibition a pu être considérée comme la base de certains effets toxiques (131) (1) (115).

De nombreuses études ont été réalisées, sur l'inhibition ou l'activation des systèmes enzymatiques. Certaines concernent la structure des liaisons enzyme-métal-substrat (31) (66) et il a été montré que le potentiel d'ionisation de l'ion considéré jouait un rôle important dans la formation de ces liens (64).

Surtout, un modèle physico-chimique simple du processus toxologique a été donné par SHAW pour les cations (136). En effet, cet auteur considère que dans l'uréase, le groupement -SH fait partie des "sites catalytiquement actifs", et admet que l'inhibition de l'uréase $E \begin{smallmatrix} \diagup SH \\ \diagdown SH \end{smallmatrix}$ par le métal M résulte des réactions :



Il en déduit que "les ions ayant la plus grande affinité pour les groupements S (-) du site actif seront les plus toxiques. En conséquence, les métaux formant les sulfures les plus insolubles devraient être les meilleurs inhibiteurs des enzymes à groupements sulfhydryles". De fait, c'est ce que l'auteur a constaté avec l'uréase.

Si nous considérons non plus les enzymes seules, mais la cellule toute entière, le type de toxicité est déterminé par les modifications que le métal induit dans l'organisation structurale et fonctionnelle de cette cellule (115). Bien que ces questions débordent le cadre de notre étude, nous devons souligner qu'un problème fondamental au niveau cellulaire est celui du transport actif des ions à travers la membrane (59). Celle-ci a pu être considérée comme le lieu de l'action toxique des métaux lourds (126). Bien que la membrane soit parfois décrite comme étant hémiperméable, on ne peut admettre qu'elle ait une "structure statique". Elle doit, de ce fait, comporter des dispositifs analogues à des "pompes", spécifiques,

assurant le transfert des substances de part et d'autre de la membrane (92).

On sait que l'entrée du sodium et la sortie du potassium, en liaison avec la contraction musculaire (26), ne sont pas le fait d'une simple diffusion bien que les rayons ioniques ($\text{Na} : 2,56 \text{ \AA}$ et $\text{K} : 1,98 \text{ \AA}$) des ions hydratés soient légèrement inférieurs au diamètre moyen des "pores" ($3,5 \text{ \AA}$ à $4,5 \text{ \AA}$). Divers arguments imposent au contraire l'idée d'un "pompage" (179) (33).

Au niveau de l'animal entier, les réactions chimiques de base "sont presque complètement perdues dans une mer de complications : la dynamique de l'absorption, de la distribution et de l'excrétion" (115).

Si une telle réserve peut sembler trop prudente, il n'en est pas moins vrai que ces processus fondamentaux ont un reflet qualitativement différent selon le niveau auquel on se place. Le métabolisme des ions métalliques dépend précisément, toutes choses égales par ailleurs, de ces réactions chimiques fondamentales, déterminées en particulier par les caractères physico-chimiques des ions considérés; il n'est donc pas illusoire de penser que leur correspondent des actions physiologiques ou encore des symptômes qualitativement différents.

- II -

PARTIE EXPERIMENTALE

CHAPITRE II-I

TECHNIQUES UTILISEES

II-1-1- Réactifs -

Les sels utilisés ont été des chlorures sauf pour l'ion Ag employé sous forme de nitrate. Pour V, Zr, U, les oxysels VOSO_4 , ZrOCl_2 , UO_2Cl_2 et pour Ir, Pt, Au les complexes IrCl_6H_2 , PtCl_6H_2 , AuCl_4Na , ont été administrés. Les caractéristiques de ces différents produits (formule, poids moléculaire, provenance) sont présentés dans le tableau III. Tous ces produits ont été choisis au degré de pureté le plus élevé possible. Leur identité et leur pureté ont été vérifiées.

II-1-2- Animaux -

Notre travail a été réalisé à l'aide de souris albinos de la souche Swiss. Seuls les mâles ont été utilisés; leur âge était de 2 à 4 mois, leur poids de 20 ± 2 grammes. Les animaux ont été répartis par groupes de 10 en cages métalliques placées dans une pièce thermostatique (21°) et maintenus dans des conditions d'hygiène convenables.

L'alimentation synthétique par une provende * a été complétée d'un apport végétal (carottes, salade), dans le but de remédier à des troubles de carence vitaminique éventuels.

* "Provende Ratigène" : Société de Chimie Organique et Biologique
COMMENTRY (Allier).

TABLEAU III : PRODUITS UTILISES

ION	COMPOSE	POIDS MOLEC.	ORIGINE
H (I)	HCl	36,46	Prolabo R.P.
Li (I)	LiCl	42,40	Prolabo
Be (II)	BeCl ₂	79,92	Fluka
NH ₄ (I)	NH ₄ Cl	53,50	Prolabo R.P.
Na (I)	NaCl	58,45	Prolabo R.P.
Mg (II)	MgCl ₂	95,20	Prolabo R.P.
K (I)	KCl	74,55	Prolabo R.P.
Sc (III)	ScCl ₃ , 6H ₂ O	259,43	Fluka
VO (II)	VO ₂ , 5H ₂ O	253,10	Fluka
Ga (III)	GaCl ₃	176,10	Fluka
Rb (I)	RbCl	120,94	Fluka
Sr (II)	SrCl ₂ , 6H ₂ O	266,64	Prolabo R.P.
Y (III)	YCl ₃ , 6H ₂ O	303,39	Fluka
ZrO (II)	ZrOCl ₂ , 8H ₂ O	322,26	Merck (pro anal.)
Pd (II)	PdCl ₂	177,31	Merck
Ag (I)	AgNO ₃	169,89	Lab. Bois de Boulogne
In (III)	InCl ₃	221,19	Fluka
Sn (II)	SnCl ₂ , 2H ₂ O	225,65	Prolabo R.P.
Sn (IV)	SnCl ₄ , 5H ₂ O	350,50	Prolabo
Cs (I)	CsCl	168,37	Merck
Ba (II)	BaCl ₂ , 2H ₂ O	244,30	Prolabo
La (III)	LaCl ₃ , 7H ₂ O	371,40	Fluka
Ce (III)	CeCl ₃ , 7H ₂ O	372,61	Merck (puriss.)
Ir (IV)	H ₂ IrCl ₆ , 6H ₂ O	515,05	Fluka (puriss.)
Pt (IV)	H ₂ PtCl ₆ , 6H ₂ O	518,08	Prolabo R.P.
Au (III)	AuCl ₄ Na, 2H ₂ O	339,84	Fluka
Tl (I)	TlCl	239,85	Merck
Th (IV)	ThCl ₄ , 8H ₂ O	518,07	Prolabo
UO ₂ (II)	UO ₂ Cl ₂ , H ₂ O	358,99	Prolabo

II-1-3- Technique expérimentale -

L'injection a été faite par voie intrapéritonéale selon la technique de DUMAS (43) à l'aide d'une seringue de 1 ml graduée en centièmes (SOCOREX). Les sels utilisés l'ont été sous forme de solutions aqueuses. La variable essentielle étant la concentration en ions métalliques, nous avons tenté de rendre constante l'influence des autres facteurs. En particulier, pour un même poids corporel d'animal, le temps d'injection a été aussi constant que possible (15 sec./ml ou 6 sec./20 g d'animal) et le volume injecté identique (2/100 ml/g de poids corporel). Il a donc été nécessaire de réaliser une solution saline de concentration déterminée pour chacun des lots d'animaux.

Ces solutions ont été préparées extemporanément : pesée, puis dissolution des différents sels, et dilution éventuelle des solutions mères obtenues.

Beaucoup de chlorures employés étant hygroscopiques, compte tenu de leur grande pureté, la concentration exacte des solutions a été mesurée par dosage des ions chlore (173).

II-1-4- L'établissement de la DL 50/30 -

La relation dose-réponse est caractérisée par deux paramètres :

- 1°) la position de la droite dose-réponse repérée par la DL 50, dose nécessaire pour tuer cinquante pour cent des animaux en expérience.
- 2°) la pente de la droite dose-réponse.

Il existe de nombreuses méthodes de détermination de la DL 50, souvent laborieuses. Nous avons préféré l'utilisation du graphique logarithme-probabilité de BONET MAURY (13), dont le principe a été repris par MILLER et TAINTER (104). La mesure d'une toxicité a été effectuée de la manière suivante (13).

- 1°) une expérience préliminaire d'orientation à l'aide d'un faible nombre d'animaux (2 à 3 lots de 10) permet de connaître la valeur approximative de la DL 50.
- 2°) des groupes d'animaux reçoivent ensuite des doses encadrant la DL 50 prévue. Les différents lots sont injectés successivement, les résultats antérieurs permettant d'établir les doses à injecter par la suite.
- 3°) les taux de mortalité sont portés sur le papier logarithmique - probabilité. Lorsque cinq points, au minimum, convenablement répartis de part et d'autre de l'ordonnée 50 % ont été obtenus, la droite qu'ils déterminent est tracée à vue à l'aide d'une règle transparente. Ce faisant, pour des raisons liées à l'interprétation statistique de la courbe dose-mortalité, nous avons tenu compte du "poids" plus faible des points les plus éloignés de 50 % (104).

La DL 50 se lit directement sur le graphique, à l'abscisse du point d'intersection de l'ordonnée 50 % avec cette droite.

Second paramètre de la relation dose-réponse, la pente b de la droite caractérise la dispersion des résistances des animaux et intervient dans le calcul de l'écart type approché E . Ce dernier s'exprime selon LICHTFIELD et FERTIG (93), après BLISS (12) par :

$$E = \frac{2s}{\sqrt{2N'}} \quad \text{où } s = \frac{1}{b}$$

2s représentant la différence entre les doses correspondant aux pourcentages de mortalité de 84 % et de 16 % (respectivement probit 6 et 4) et où N' est le nombre total d'animaux, qui ont donné les taux de mortalité compris entre 84 % et 16 %.

La durée de nos essais a été de 30 jours, bien que nous n'ayons procédé qu'à une seule injection. De cette manière nous tenons compte non seulement des effets toxiques aigus, se produisant dans les 24 ou 48 heures, mais aussi des effets retardés possibles (20), (120).

CHAPITRE II-2

RESULTATS

Trois groupes de résultats sont rapportés :

- valeurs des DL 50/30
- distribution de la mortalité
- courbes pondérales

II-2-1- Valeurs des DL 50/30

Les figures 3 à 10 reproduisent les droites de régression ayant permis la détermination des DL 50/30.

Évaluées en milliatomes-grammes de l'ion considéré par kilogramme de poids corporel ^{*}, les doses administrées sont portées en abscisse; exprimées en pourcentage, les mortalités sont figurées en ordonnées sur une échelle en probits.

Le tableau IV rassemble les différentes valeurs des DL 50, exprimées comme il est indiqué ci-dessus, et aussi en milligrammes de produit anhydre par kg d'animal. Les éléments sont rangés par ordre de numéro atomique croissant.

* Un tel mode d'expression est légitime, si l'on considère que la toxicité des produits utilisés est essentiellement causée par les cations; les anions employés présentent eux-mêmes peu de différence dans leur toxicité relative, selon une évaluation récente (111) :
 $\text{Cl}^- : 1$; $\text{NO}_3^- : 1,27$; $\text{SO}_4^{=2-} : 1,89$.

Ion	DL 50/30, par Kg souris		Ion	DL 50/30, par kg souris	
	mg de sel	m- at. g		mg de sel	m- at. g
Na (I)	2600 $\pm$ 42	44,52 $\pm$ 0,72	Ce (III)	148 $\pm$ 33	0,397 $\pm$ 0,090
Li (I)	604 $\pm$ 42	14,26 $\pm$ 1,01	Sn (II)	78 $\pm$ 2	0,346 $\pm$ 0,011
Rb (I)	1150 $\pm$ 30	9,50 $\pm$ 0,25	Ir (IV)	150 $\pm$ 18	0,291 $\pm$ 0,035
NH ₄ (I)	485 $\pm$ 4	9,07 $\pm$ 0,09	VO (II)	70 $\pm$ 2	0,276 $\pm$ 0,010
Cs (I)	1480 $\pm$ 26	8,67 $\pm$ 0,16	Ba (II)	63 $\pm$ 2	0,258 $\pm$ 0,011
K (I)	620 $\pm$ 12	8,31 $\pm$ 0,17	Ga (III)	37 $\pm$ 2	0,210 $\pm$ 0,017
Sr (II)	1530 $\pm$ 42	5,73 $\pm$ 0,16	Sn (IV)	62 $\pm$ 3	0,177 $\pm$ 0,009
Mg (II)	730 $\pm$ 26	3,59 $\pm$ 0,13	Au (III)	52 $\pm$ 2	0,173 $\pm$ 0,007
H (I)	40 $\pm$ 1	1,101 $\pm$ 0,044	Be (II)	12 $\pm$ 1	0,150 $\pm$ 0,020
ZrO (II)	310 $\pm$ 1	0,961 $\pm$ 0,002	Ag (I)	22 $\pm$ 1	0,129 $\pm$ 0,003
Th (IV)	460 $\pm$ 56	0,887 $\pm$ 0,110	Tl (I)	24 $\pm$ 1	0,100 $\pm$ 0,002
Y (III)	200 $\pm$ 3	0,660 $\pm$ 0,012	Pt (IV)	37 $\pm$ 2	0,07 $\pm$ 0,004
Sc (III)	160 $\pm$ 2	0,617 $\pm$ 0,010	In (III)	5,4 $\pm$ 0,1	0,0244 $\pm$ 0,0009
Pd (II)	126 $\pm$ 1	0,589 $\pm$ 0,002	UO ₂ (II)	7,1 $\pm$ 0,1	0,0207 $\pm$ 0,0043
La (III)	121 $\pm$ 4	0,493 $\pm$ 0,017			

Tableau IV : Valeurs des DL 50 des ions métalliques.

Figures 3 à 10 :

DL 50/30 des ions métalliques - droites de régression

ordonnées : pourcentages de mortalité (échelle probit)

abscisses : doses en m-at.g de métal par kg (échelle logarithmique)

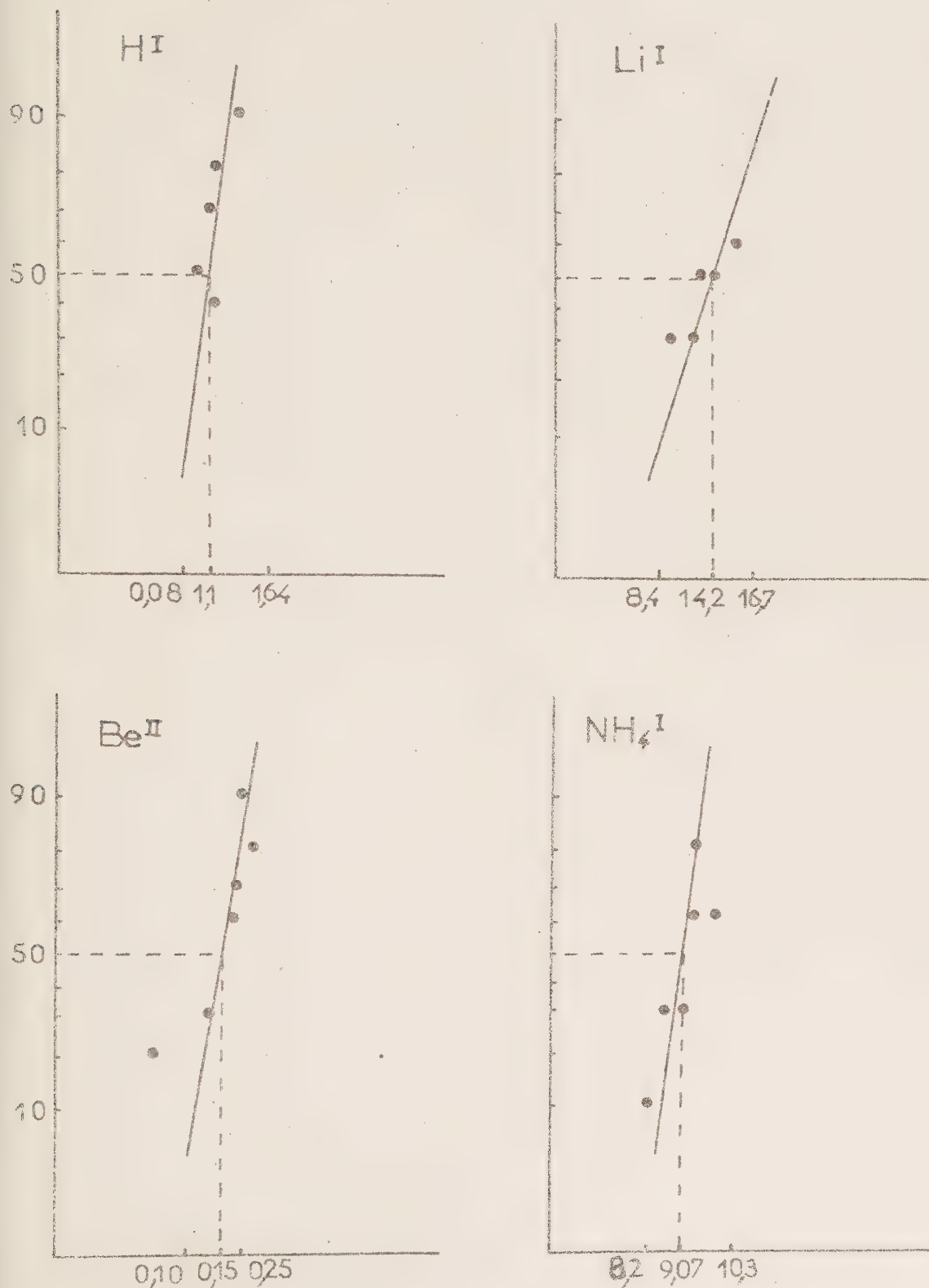


Figure 3

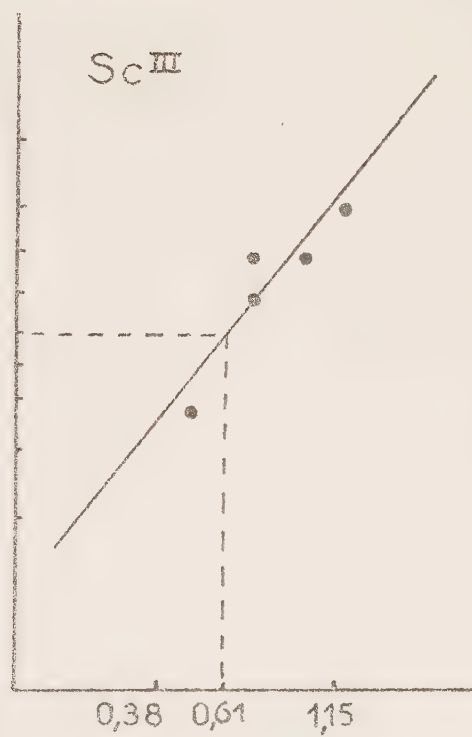
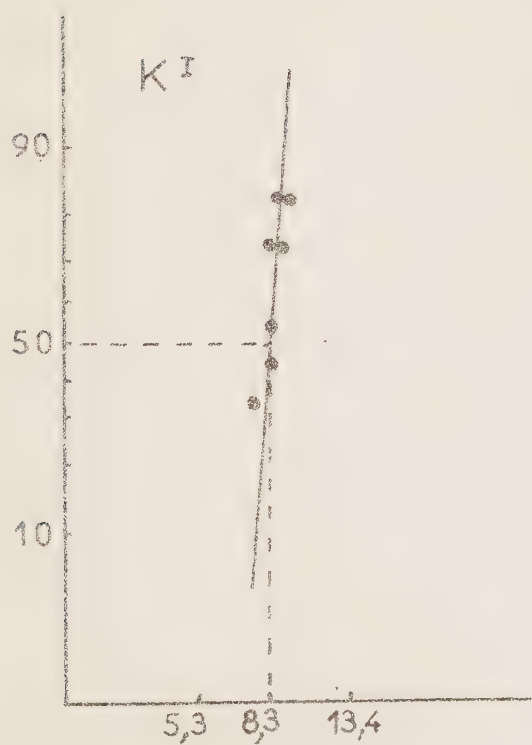
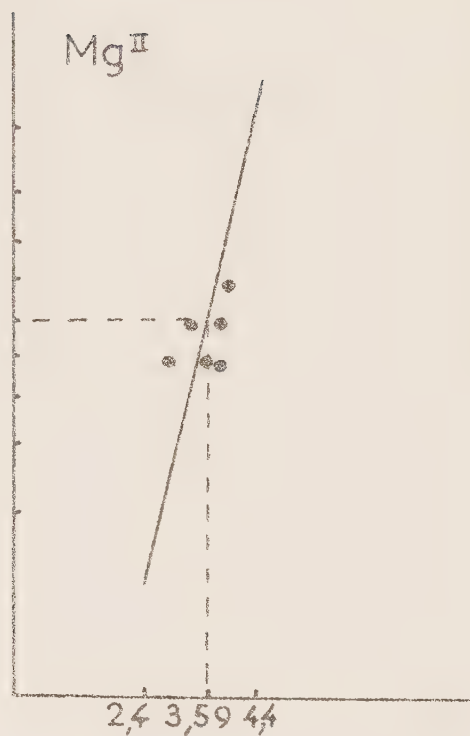
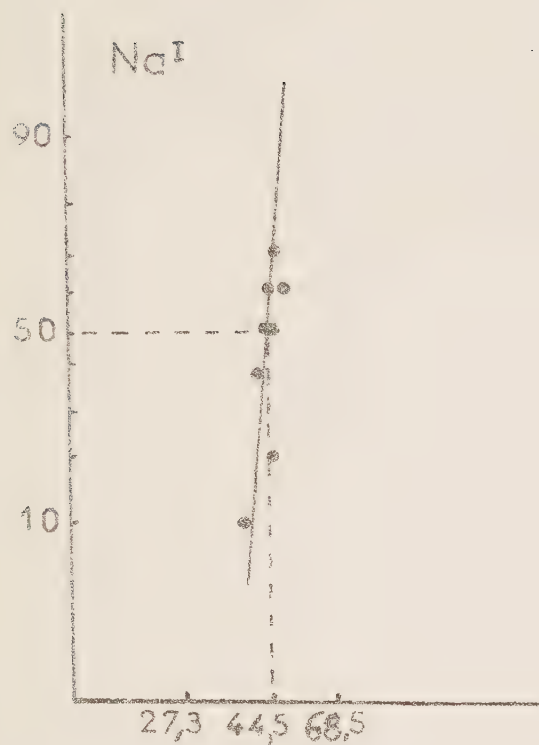
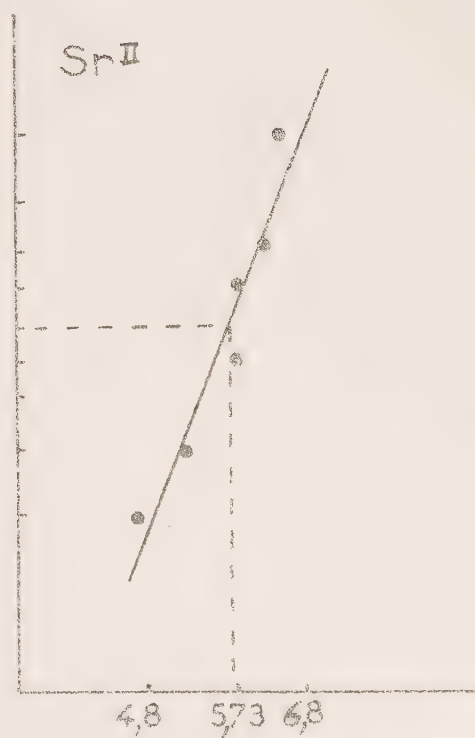
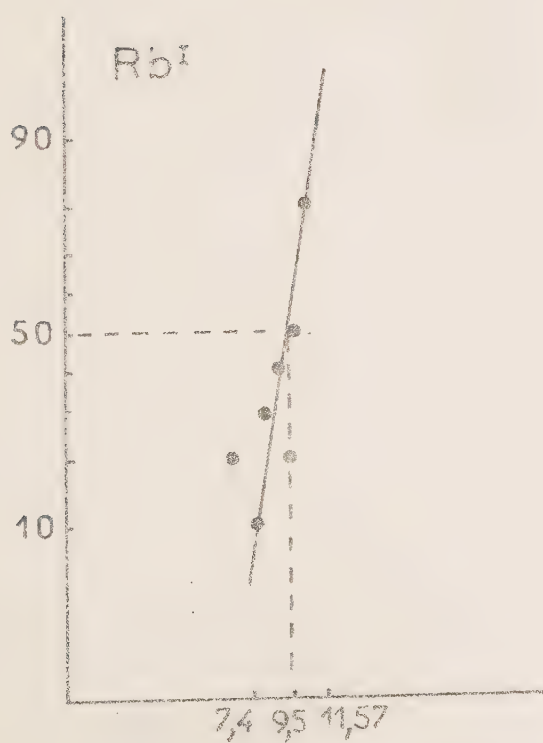
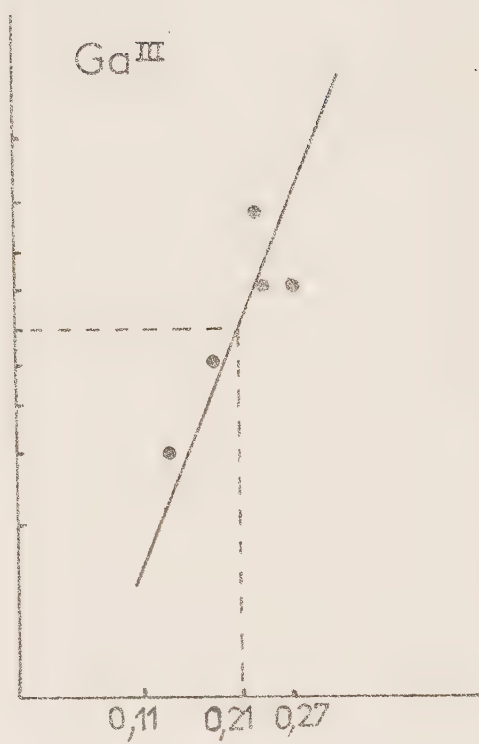
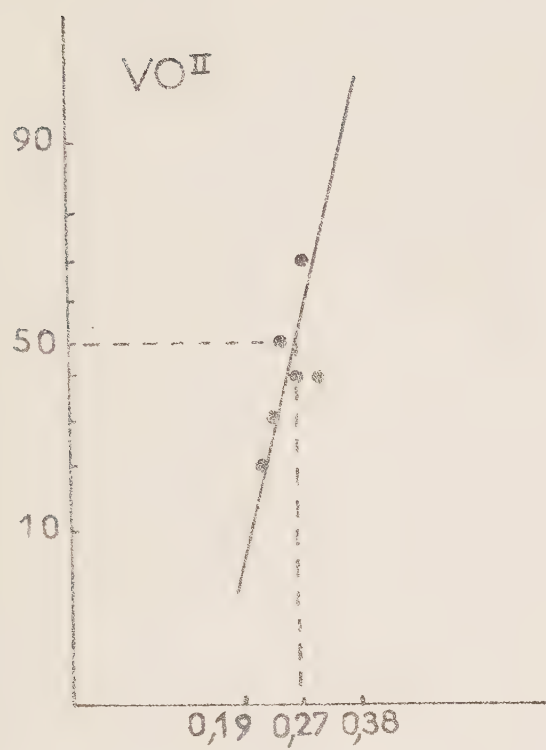


Figure 4



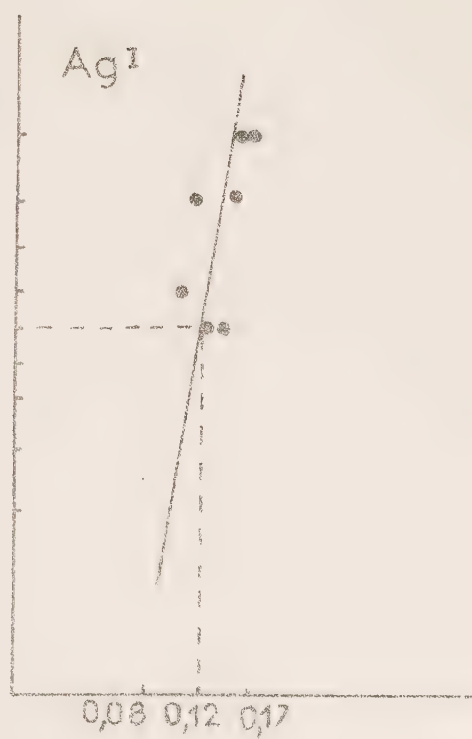
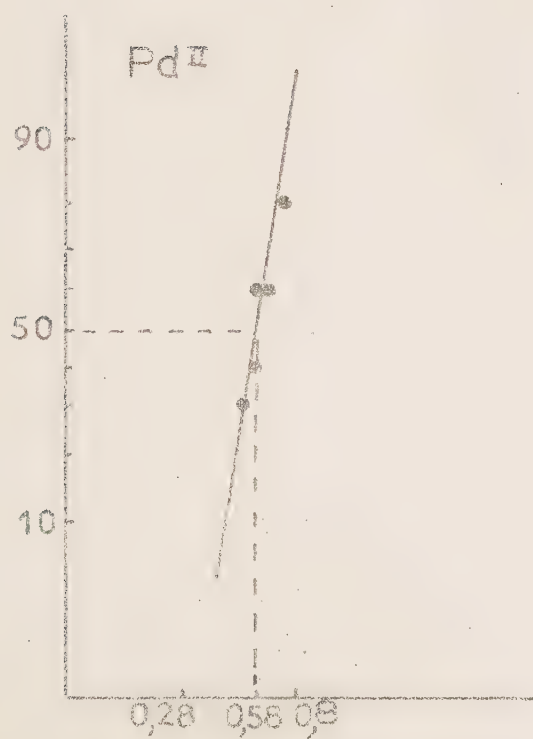
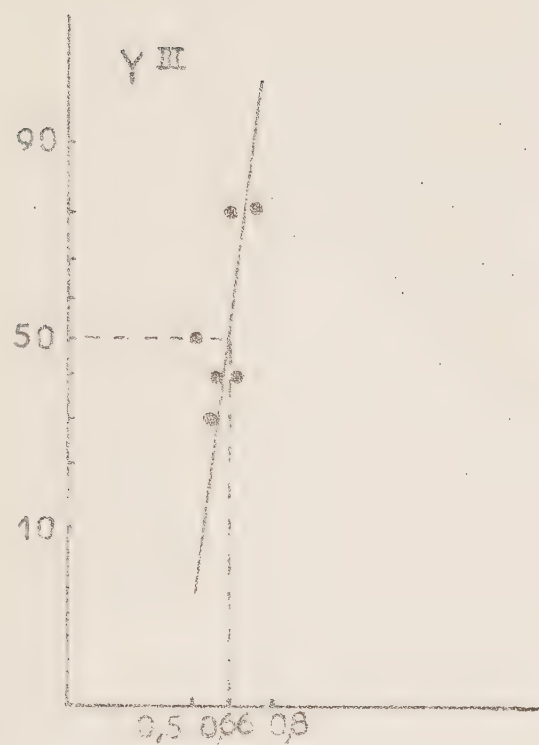


Figure 6

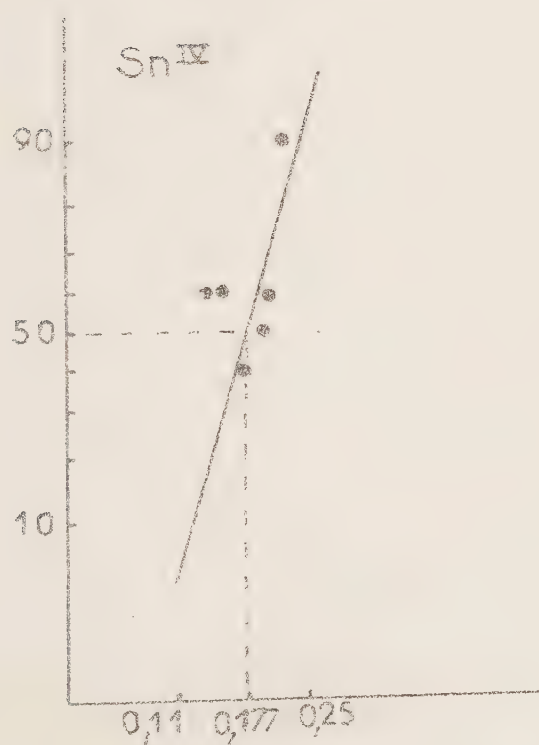
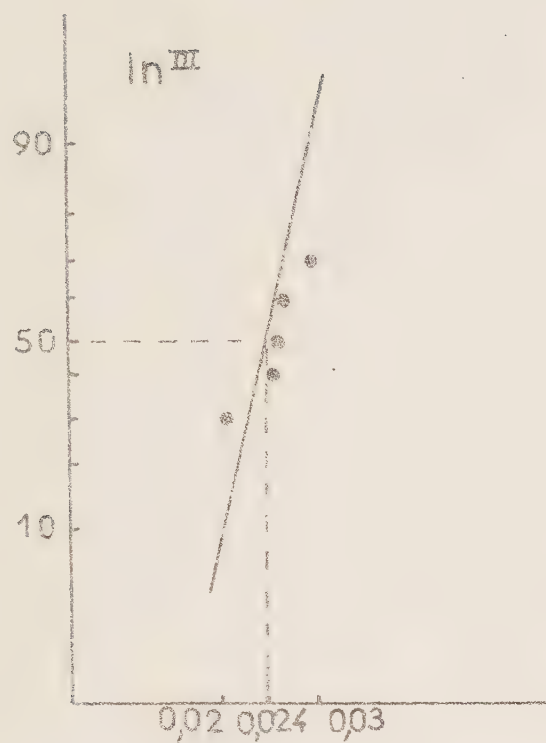


Figure 7

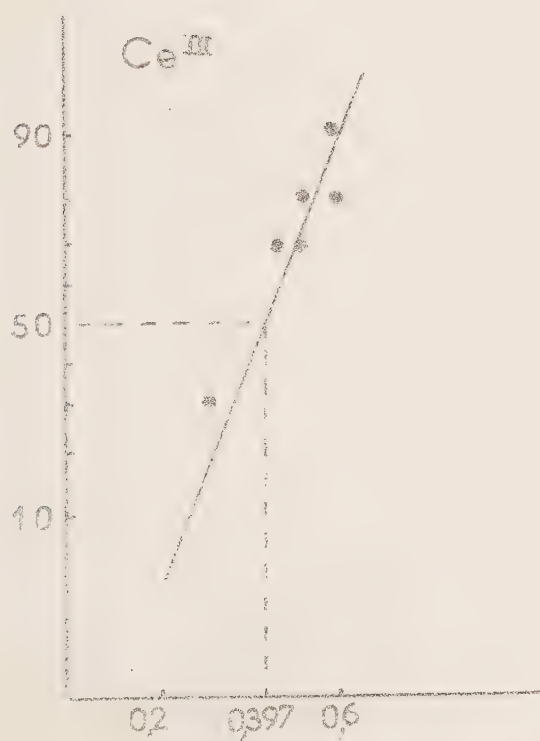
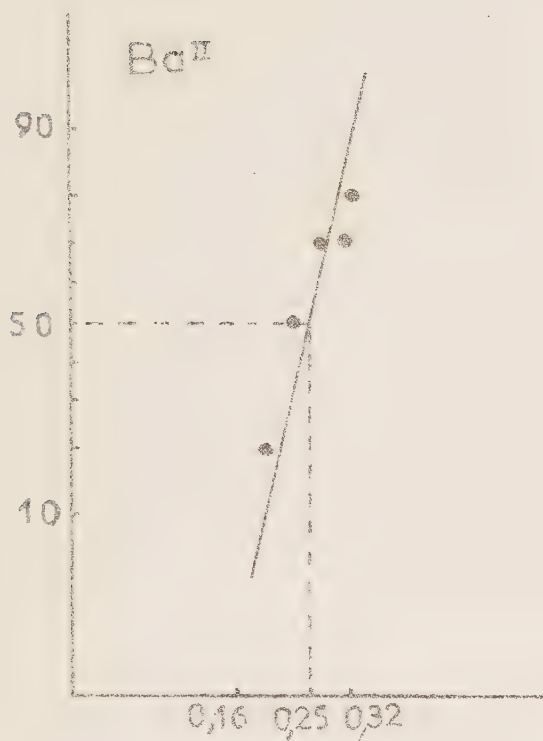


Figure 8

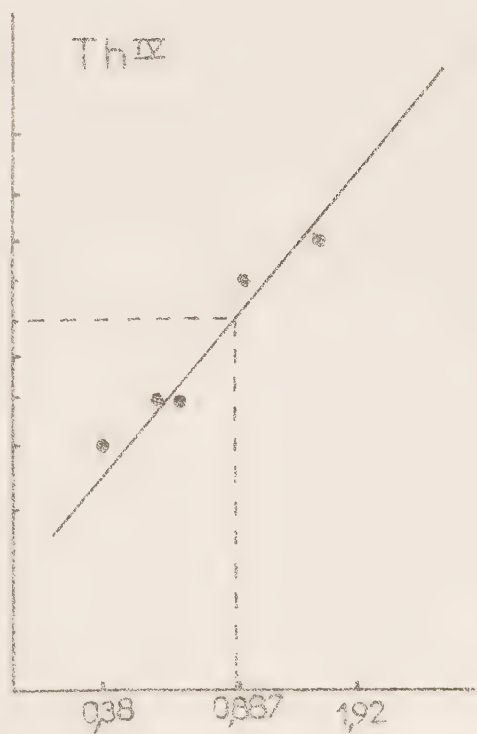
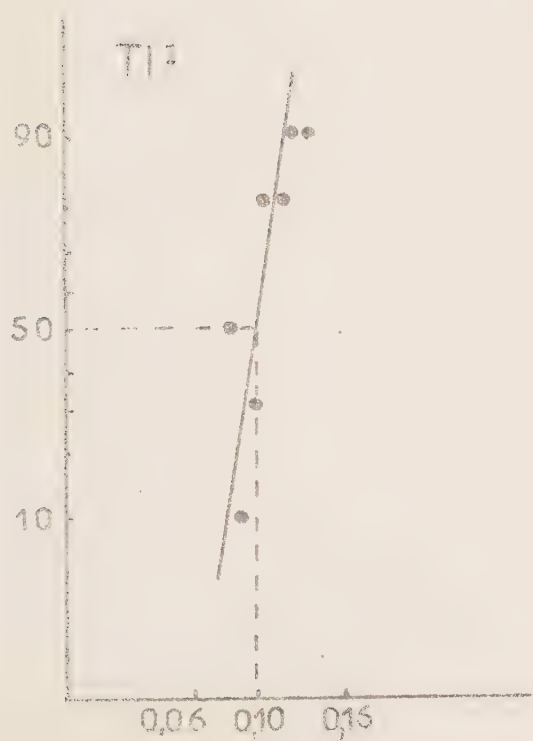
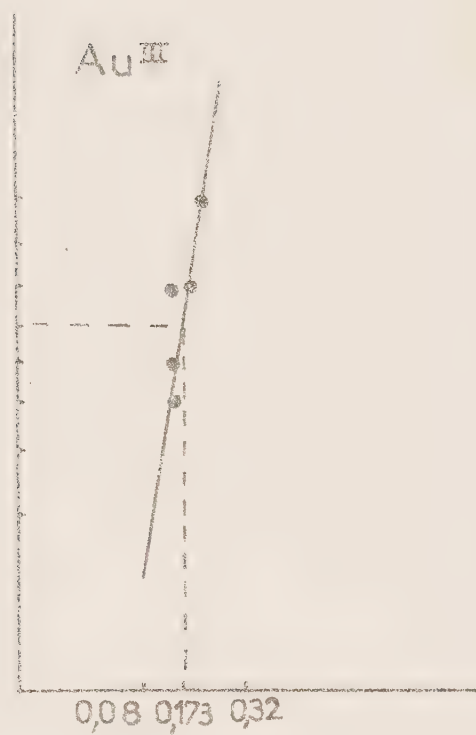
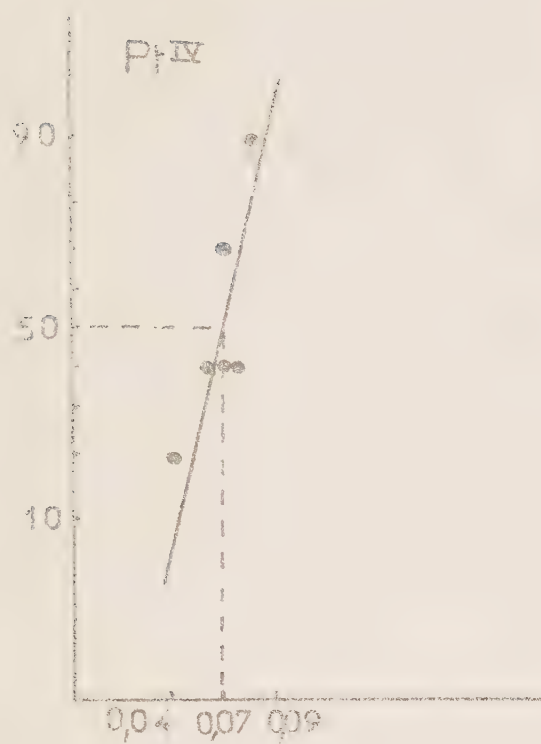


Figure 9

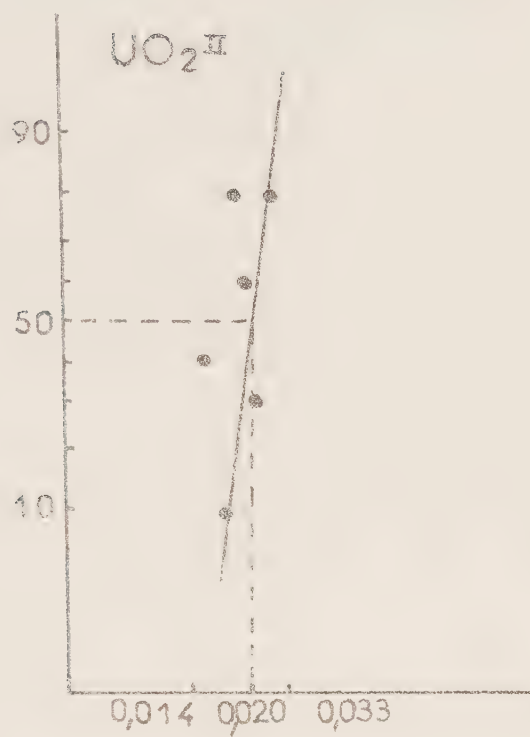


Figure 10

II-2-2- Distribution de la mortalité et courbes pondérales -

Les histogrammes relatifs à la distribution de la mortalité (pourcentage de mortalité en ordonnées, durée en jours pour les abscisses) ont été groupés avec les courbes de variation pondérales (mêmes unités en abscisse, grammes de poids corporel moyen en ordonnées). Ces courbes sont représentées sur les figures 11 à 18.

Figures 11 à 18 (pages 48 à 55) : Courbes de mortalité et courbes pondérales --

La durée (en jours) de l'expérimentation est indiquée en abscisses.

Les ordonnées de gauche sont des pourcentages de mortalité et correspondent aux histogrammes (en traits pleins).

A droite figurent les poids corporels moyens, en grammes, se rapportant aux courbes pondérales (en pointillés).

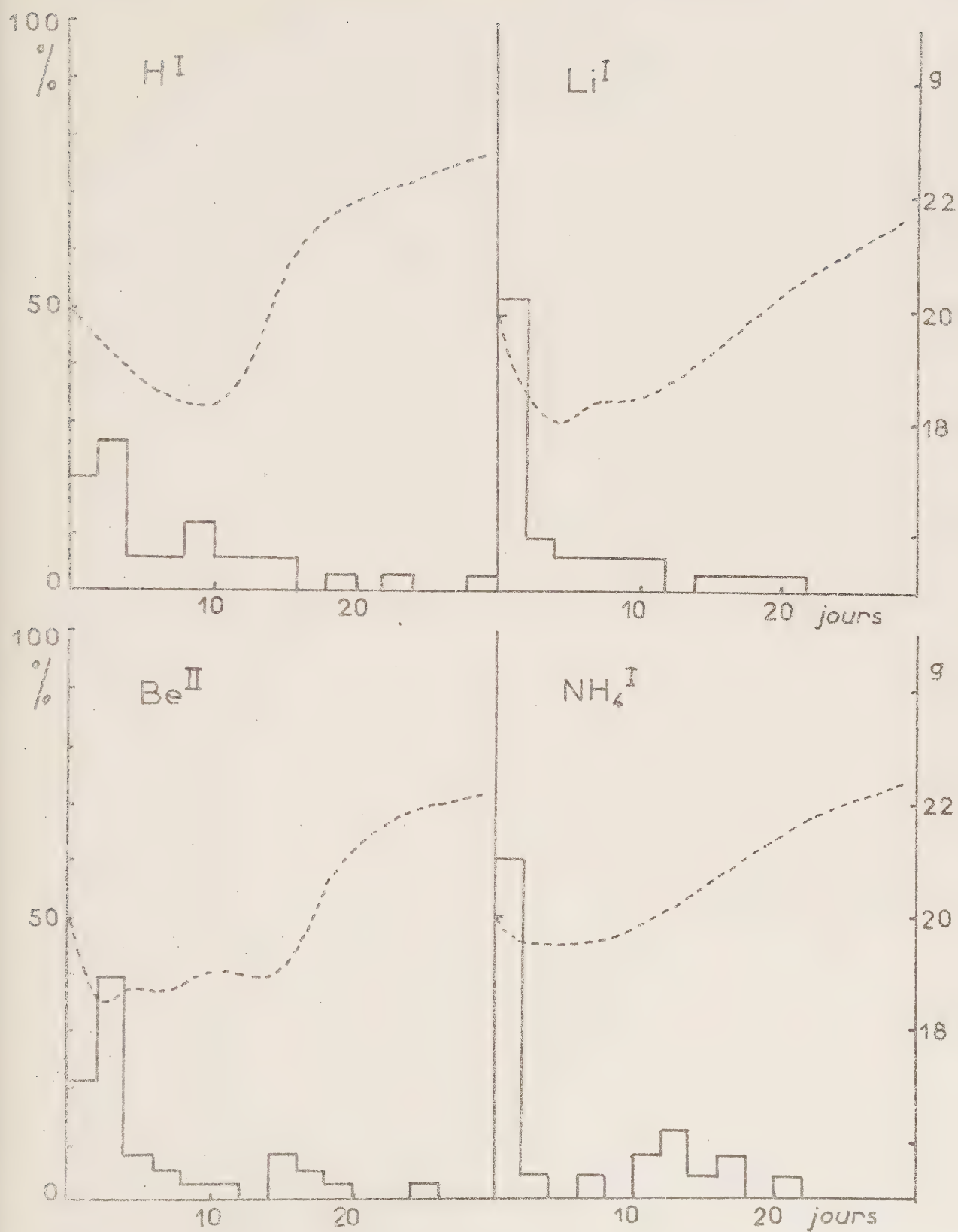


Figure 11

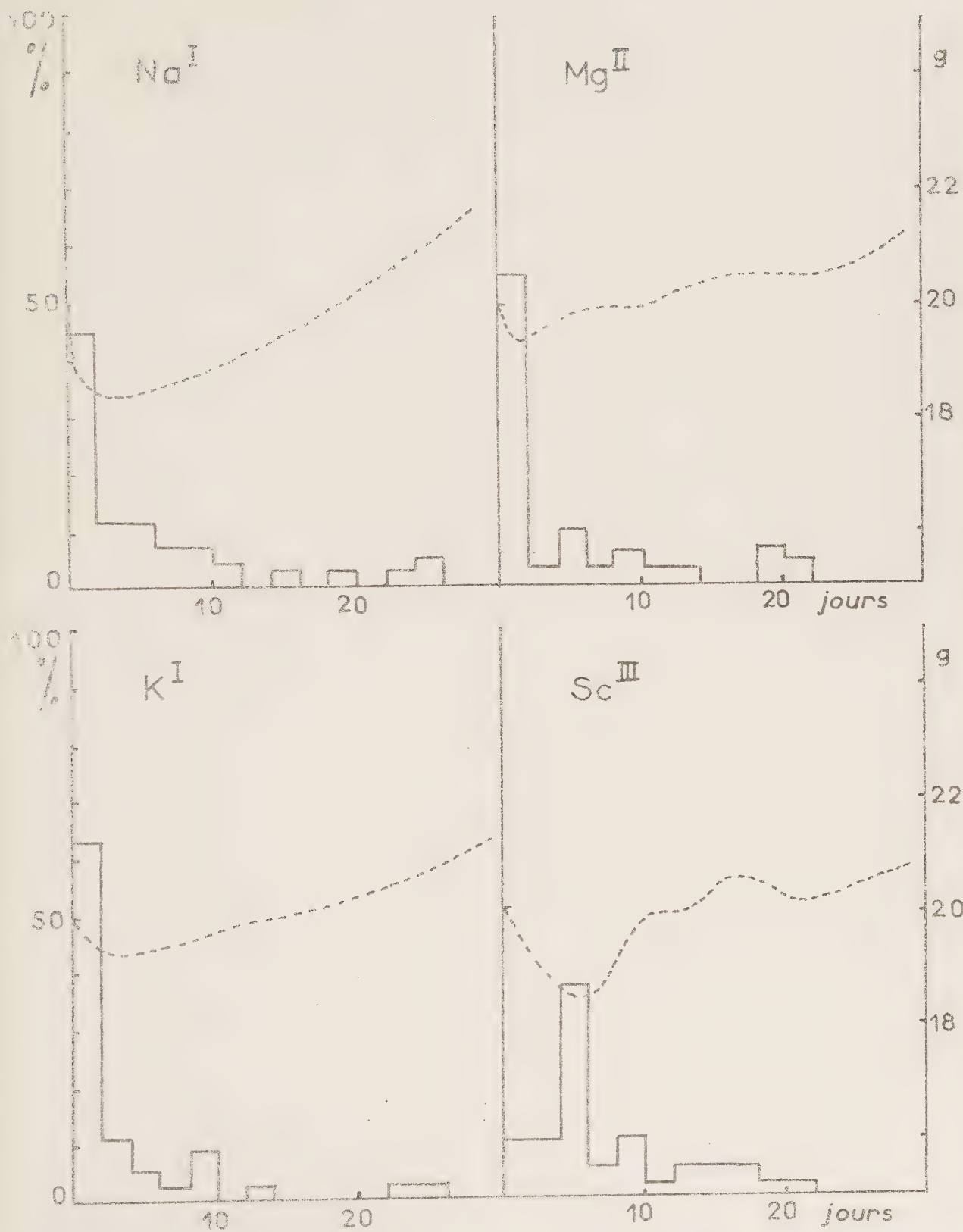


Figure 12



Figure 13

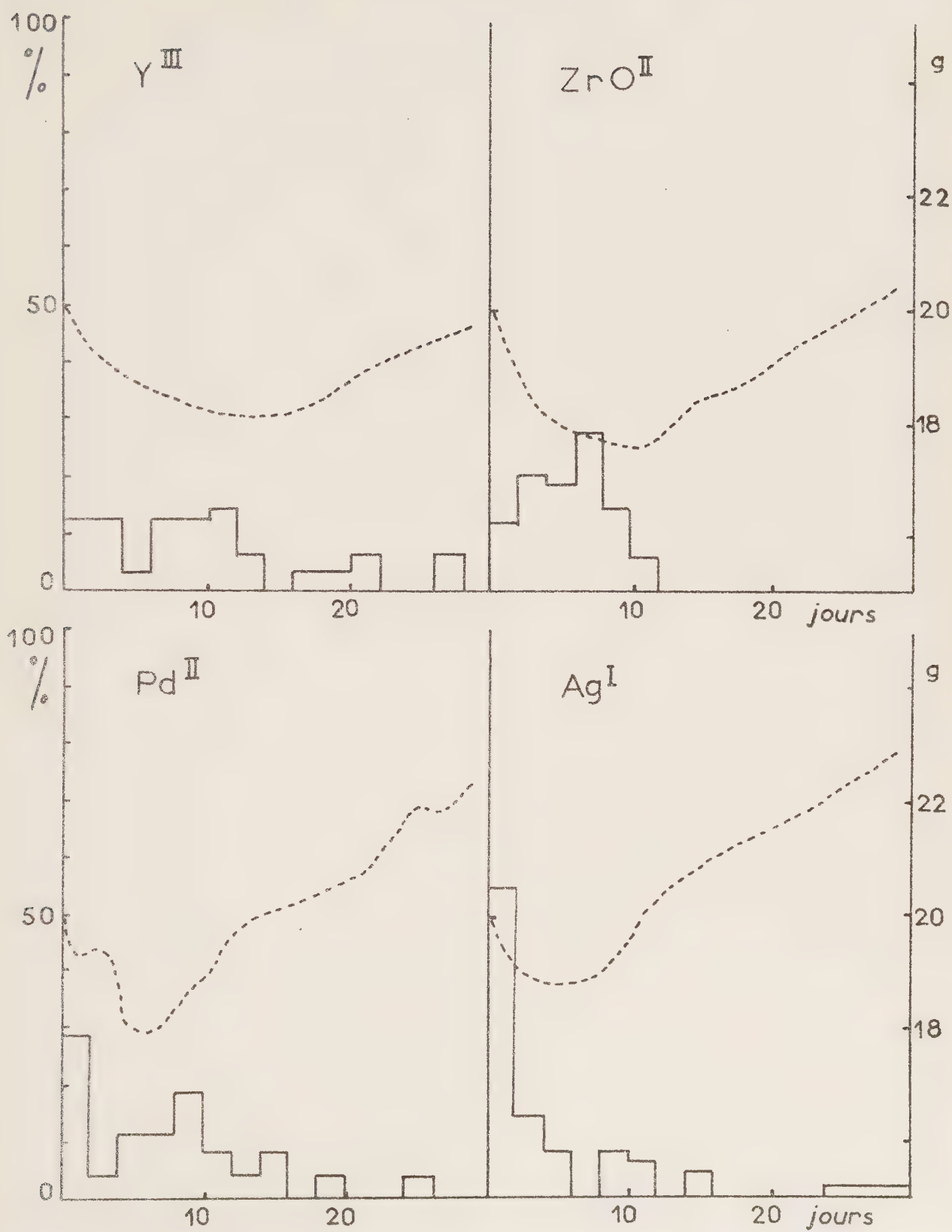


Figure 14

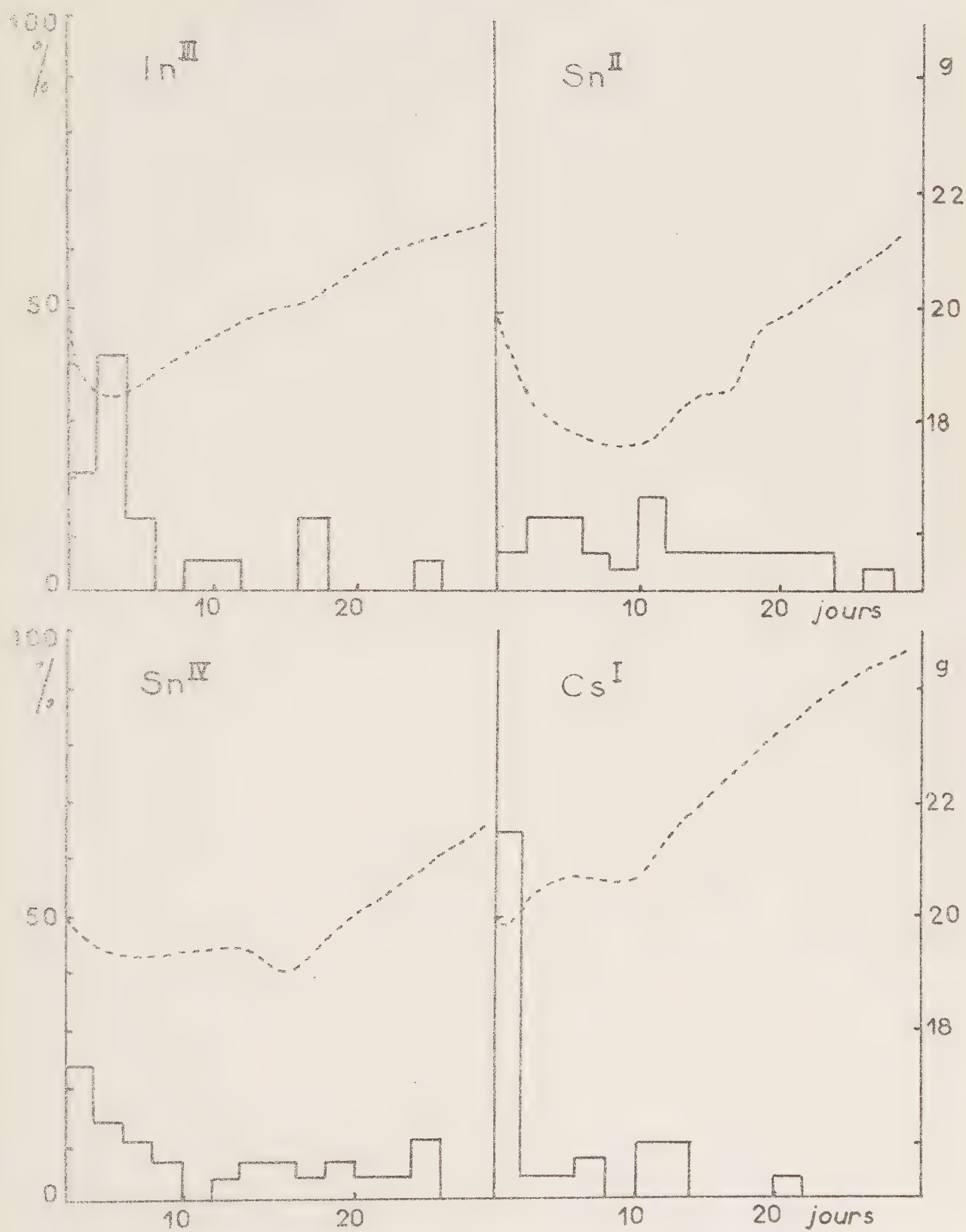


Figure 15

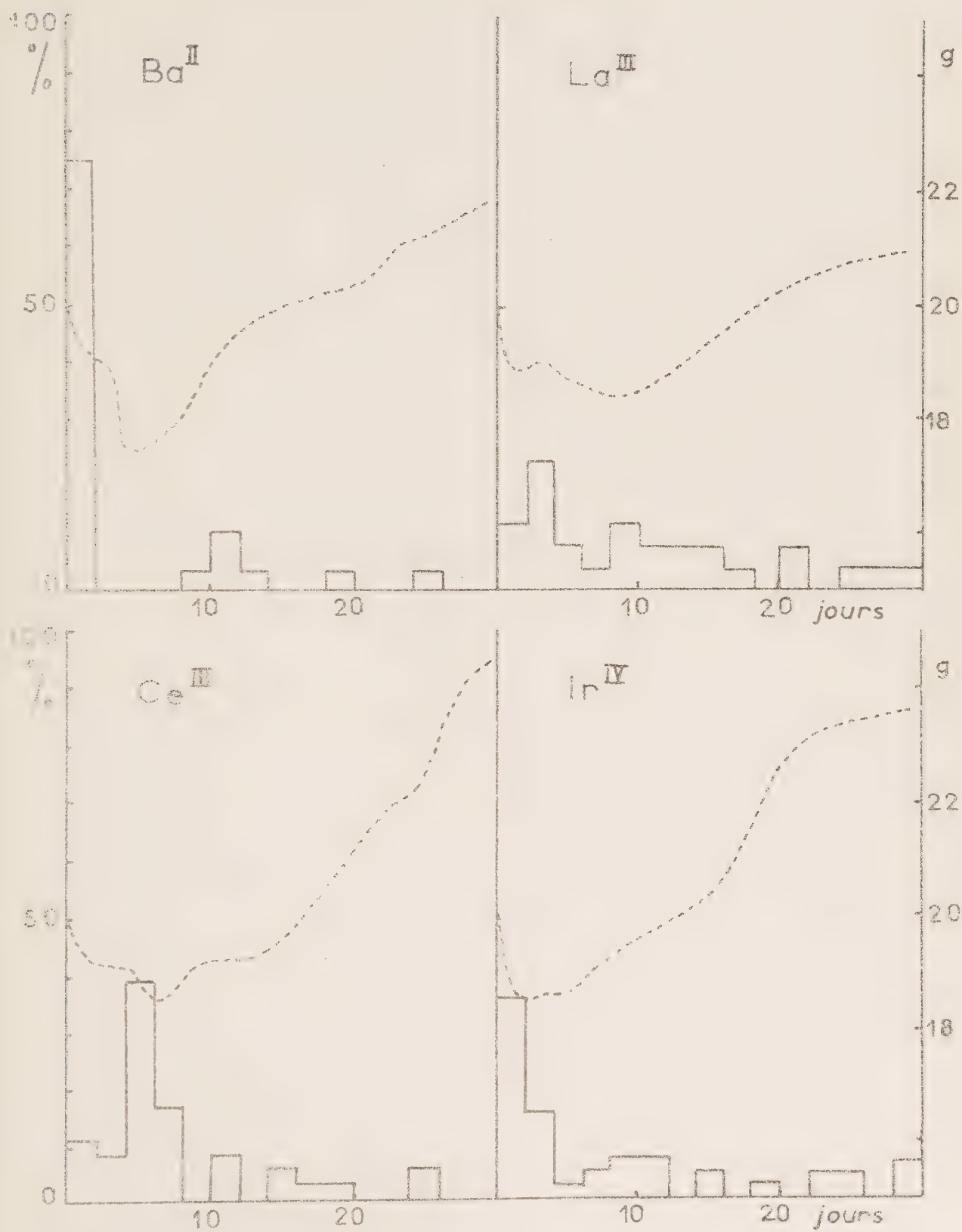


Figure 16

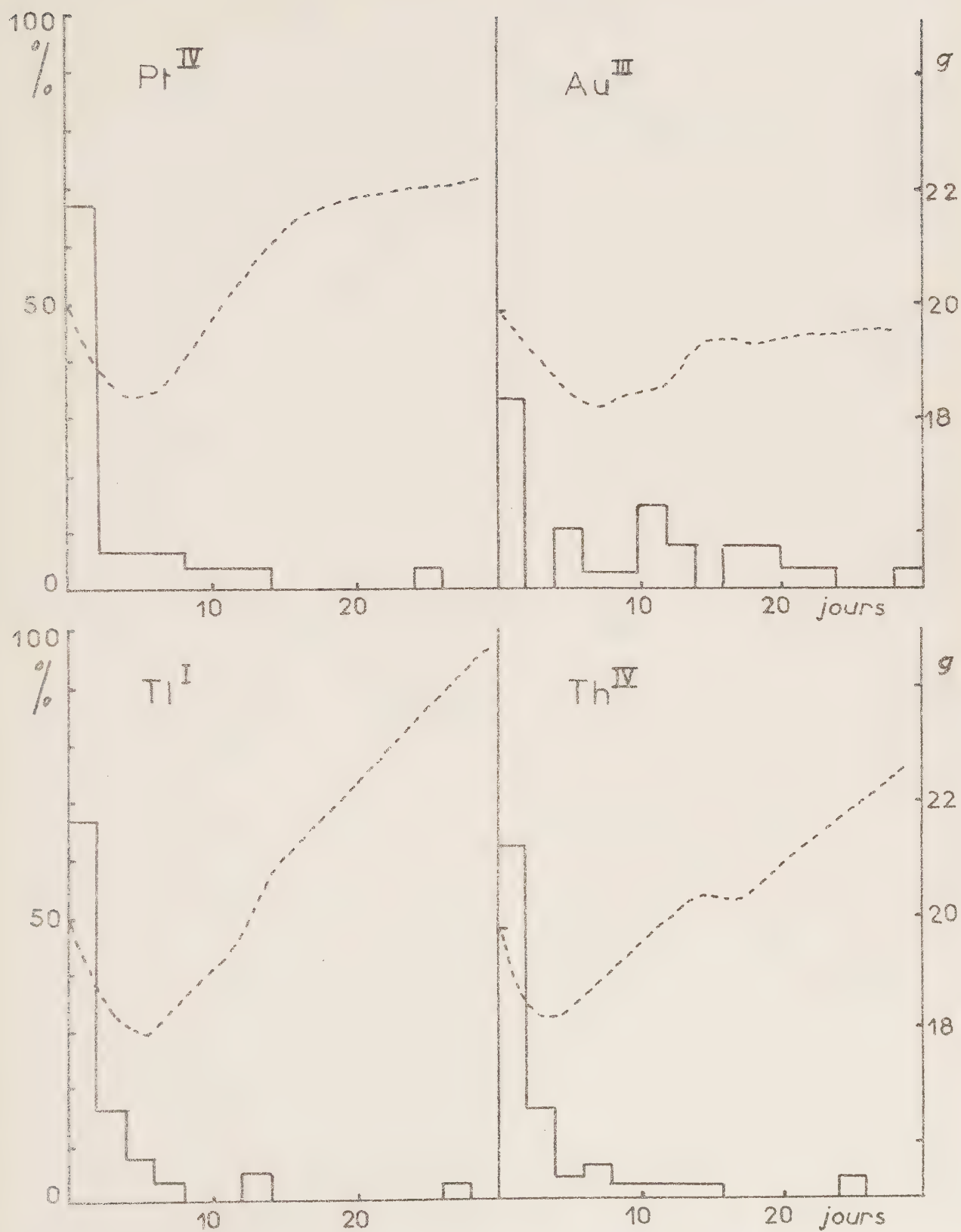


Figure 17

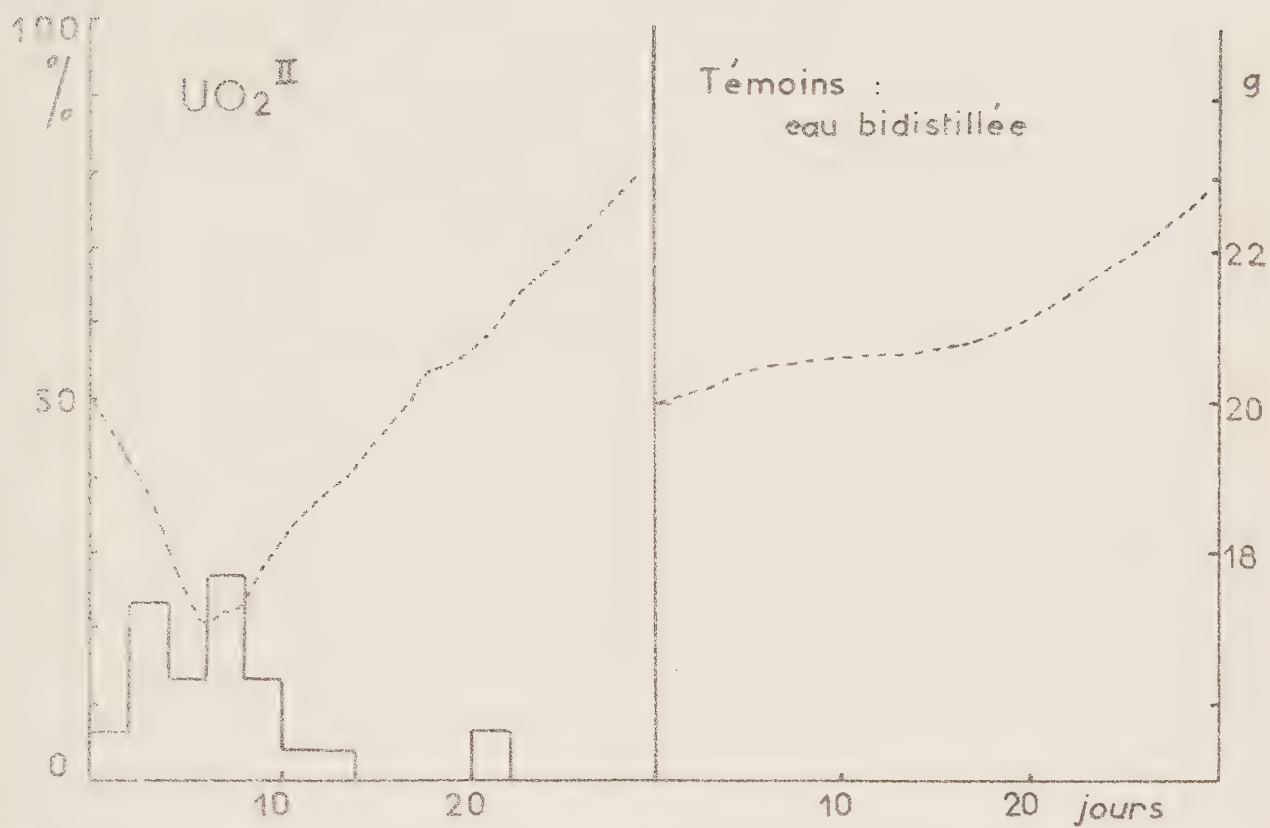


Figure 18

CHAPITRE II - 3

DISCUSSION

II-3-1- Techniques utilisées -

II-3-1-1- Réactifs -

Pour les raisons exposées plus haut, les sels utilisés sont comparables, sous le rapport des anions. Les toxicités sont donc essentiellement caractéristiques des cations, si l'on excepte les rares oxysels (V, Zr, U) et sels complexes (Ir, Pt, Au) employés par suite de l'insolubilité des autres sels, et pour lesquels des réserves pourraient être faites.

Toutefois, même dans le cas le plus simple, celui des chlorures, on sait que ces sels peuvent ne présenter, en solution aqueuse, qu'un caractère ionique partiel *; le chlorure mercurique est

* Les chlorures à structure partiellement covalente sont plus ou moins hydrolysés en solution (69) en donnant des sels basiques. Cette hydrolyse croît d'une part avec la dilution, d'autre part avec la valence, pour différents sels d'un même métal. Ce phénomène ne nous a pas échappé et, en raison des toxicités observées, nous avons utilisé des solutions présentant une dilution telle que l'on peut considérer comme constante l'influence de ces processus hydrolytiques. Dans le cas où l'hydrolyse était assez importante (sels d'étain), il ne nous a pas semblé souhaitable de la faire régresser par addition d'acide chlorhydrique : ce dernier n'est pas dénué de toxicité (Tableau IV), et, même limitées, les modifications de pH influent sur la toxicité (176).

bien connu comme tel, mais il en est d'autres, notamment parmi ceux que nous avons expérimentés (Be, Ga, Sn, Tl, Pb).

II-3-1-2- Animal -

Plusieurs impératifs d'ordre logistique nous limitaient au choix de la souris comme animal d'expérience. Pour un nombre d'animaux voisin de 5000, les prix d'achat et de revient entrent en ligne de compte, autant que la nécessité d'un espace et d'un matériel adéquats.

Comme critère de toxicité, la mort de l'animal présente l'avantage d'être sans ambiguïté. Pourtant, ses causes peuvent être étrangères à l'action du toxique administré, et BARNES et DENZ ont pu écrire qu'elle pourrait "être suspectée d'être l'un des indices de toxicité les moins sensibles" (6).

Il est vrai que cette affirmation s'applique plus particulièrement aux études de toxicité chronique, au cours desquelles s'observe une mortalité "spontanée" d'autant plus élevée que la durée des essais est plus longue.

La durée d'un mois choisie pour nos essais est supérieure à celle des déterminations classiques de toxicité aiguë.

La souris est un animal fragile, et le risque d'observer des maladies intercurrentes au cours de l'expérimentation n'est donc pas négligeable, malgré des conditions d'hygiène optimales (19) *.

* Une précision supplémentaire peut être ajoutée aux remarques précédentes : chez le rat, animal proche de la souris, la mortalité "spontanée" peut être représentée en fonction de l'âge de l'animal par une courbe en forme de U. Elle est très forte durant les trois premiers mois, puis décroît, et augmente à nouveau (6).

Nous avons tenu compte de l'âge des animaux qui a fréquemment été considéré comme l'un des paramètres de l'action pharmacologiques (47) (101) (168). Nous n'avons utilisé que des animaux adultes, âgés de deux à quatre mois (la puberté se situe aux environs du 35ème jour chez la souris).

Il était cependant difficile en pratique d'expérimenter avec des animaux ayant rigoureusement le même âge, pour des raisons aisées à comprendre. On peut douter, du reste, que de telles conditions expérimentales soient réellement souhaitables. BARNES (dans réf. 175) précise même que "la variété plus que l'uniformité serait utile dans la composition d'une population animale utilisée pour étudier la toxicité d'un médicament".

Bien qu'aucune explication sûre puisse en être donnée, il a été constaté des différences notables de sensibilité à certains toxiques entre les deux sexes. Par exemple, chez le rat, la femelle est plus sensible à l'action du sélénium que le mâle, alors que l'inverse se produit pour le potassium (HURST, dans réf. 175).

Tous nos essais ont été réalisés sur des souris mâles.

Outre l'âge et le sexe des animaux, leur mode de groupement et la température ambiante peuvent influencer sur l'action des toxiques "in vivo".

Comme l'ont montré de récents travaux en pharmacologie de groupe, le mode de groupement influence la mortalité causée par le toxique administré (38).

Des souris en groupe (dix par cage dans notre expérimentation) se battent, favorisant la diffusion du toxique dans leur organisme (89) et créant par blessures des lésions indépendantes de

l'action toxique. Nous avons même pu constater, malgré l'équilibre de l'alimentation fournie ad libitum, des cas de nécrophilie.

La température, enfin, joue un rôle certain dans l'activité des toxiques (49) (157). Nous avons considéré dans la première partie de ce travail les mécanismes chimiques en cause; l'influence de la température sur la vitesse de réaction est importante (équation de VAN T'HOFF), et ce facteur détermine même la nature des réactions en chimie organique et biologique.

La souris, comme le rat, est un très mauvais homéotherme, et son maintien à une température aussi constante que possible s'impose donc. Dans notre expérimentation, les animaux étant placés dans une pièce thermostatique, toutes les évaluations de toxicité sont comparables quant à l'influence de la température.

II-3-1-3- Voie d'injection -

La voie intrapéritonéale a été choisie pour plusieurs raisons, parmi lesquelles domine la simplicité de mise en oeuvre. En outre, ce mode d'administration présente, pour le pharmacologue, des avantages importants par rapport aux autres moyens permettant de soumettre l'animal à l'action d'un toxique.

La toxicité des produits injectés par voie intrapéritonéale est souvent inférieure à celle que l'on constate pour la voie intraveineuse, et supérieure à celle qui est observée pour la voie intramusculaire.

KOLMER a pu dire qu'en règle très générale un composé est de une à quatre fois moins toxique par voie intrapéritonéale, et de deux à seize fois moins toxique par voie sous-cutanée que par voie intraveineuse (85).

Certains auteurs pensaient que l'injection intrapéritonéale permettait un passage direct des substances administrées dans la circulation générale, sans passage par le foie (48).

La cinétique de l'élimination, telle que nous l'avons suivie (valeurs de la DL 50 en fonction du temps écoulé depuis le moment de l'injection) permet d'affirmer, au contraire, que le foie joue alors un rôle détoxiquant.

Il n'en est pas de même pour les absorptions pulmonaire et percutanée, parfois mises en cause lors de certaines intoxications.

La voie intrapéritonéale présente l'avantage d'éliminer les facteurs enzymatiques du tractus intestinal, tout en permettant une diffusion du toxique presque aussi rapide que pour l'injection intraveineuse.

Cependant, l'absorption à partir de la cavité péritonéale peut s'exercer même sur des solutions non isotoniques; elle est particulièrement rapide pour ces dernières (71) (146). Cette constatation a même pu faire considérer à tort le péritoine comme une membrane hémiperméable (119).

La diffusion du toxique administré dépend non seulement de la voie d'administration, mais aussi de la vitesse d'injection. Ainsi il a été observé chez la souris que l'injection intra-péritonéale d'une même dose de chlorure d'ammonium effectuée en deux secondes déterminait un temps de survie moyen supérieur d'environ cinquante pour cent à celui que l'on constate quand la même opération dure quinze à vingt secondes, toutes choses étant égales par ailleurs (89).

L'influence du volume injecté a également été démontrée dans l'expérience précitée : si l'on augmente de 0,5 à 1 millilitre le volume d'une solution (chlorure d'ammonium : 1,50 g par Kg de poids corporel, soit la DL 100) injecté à une souris, le temps de survie moyen (10 à 12 minutes) est allongé; pour un volume de 2 millilitres on peut même observer la survie de 50 % des animaux.

II-3-2- Courbes de mortalité et courbes pondérales -

Si nous avons regroupé ces résultats, c'est que des analogies et même des corrélations se révèlent entre les pourcentages de mortalité et les variations pondérales lorsque les essais sont poursuivis sur un mois.

Nous avons indiqué précédemment les réserves que pouvait susciter le choix de la mort comme critère de toxicité; les variations pondérales sont aussi d'une interprétation parfois délicate puisqu'elles résultent de "l'interaction de deux processus très compliqués, les effets du toxique et la croissance" (BARNES et DENZ, 6).

Toutefois, si elle s'apparente à celle du rat, la croissance normale de la souris devrait pouvoir s'exprimer par une relation linéaire entre le logarithme du poids et la réciproque de l'âge (âge n semaines : réciproque = $\frac{1}{n}$) (188). En partant des données retenues par SPECTOR (148), il nous a été possible d'établir la relation approchée :

$$P_n = 23,9 \log n$$

où n est le nombre de semaines mesurant l'âge

P_n le poids à l'âge de n semaines.

Cette relation, qui ne s'applique qu'à partir de la sixième semaine (donc après la puberté), exprime la variation de la pente de

la courbe pondérale en fonction de l'âge de l'animal, c'est à dire la vitesse de croissance. Cette dernière étant variable, WUNDER a pu définir un temps physiologique, correspondant à une variation fixe de poids; la semaine physiologique est le temps au bout duquel 50 souris témoins augmentent d'un poids moyen de 2 grammes (183^{*}).

Fonctions de l'âge, mortalité et variations pondérales sont reliées entre elles lors de l'action d'un toxique (28). Nos mesures permettent de confirmer le parallélisme entre la distribution de mortalité et les variations de poids concomitantes. Cependant, si à un minimum de la courbe pondérale correspond un pic de mortalité, ces accidents ne sont pas rigoureusement simultanés. L'examen attentif des deux groupes de courbes permet de constater que les chutes de poids précèdent l'augmentation de la mortalité.

Ce fait est plus nettement perceptible pour chacun des lots que pour les résultats moyens que représentent nos courbes. Les accidents quasi simultanés de ces dernières ne permettent qu'une constatation essentielle : ils se produisent en général d'autant plus tardivement que l'élément métallique en cause est plus lourd. Ainsi, pour le sodium, le minimum de poids se situe lors des deux premiers jours, alors que pour le baryum il a lieu vers le huitième jour après l'injection.

* Les mesures de poids ne sont comparables en toute rigueur que pour des animaux de même âge. Dans notre expérimentation, les différences d'âge entre animaux atteignant au plus un mois, sont pratiquement négligeables par rapport à la durée de vie de l'animal (environ 3 ans et demi); d'autant plus que ce mois se situe dans la période post-pubertaire, où la croissance est ralentie.

II-3-3- Comparaison entre les DL 50 -

Les valeurs des DL 50 présentées dans le tableau IV comportent chacune l'indication de l'écart type approché. Si cette dernière grandeur est relativement faible, par comparaison avec le nombre qui mesure la DL 50 elle même, il faut bien reconnaître qu'en réalité les erreurs dans leur ensemble sont supérieures. Pour les raisons exposées au début de ce chapitre, en particulier, l'erreur globale relative à chaque évaluation de toxicité pourrait atteindre dix pour cent en plus ou en moins de la valeur rapportée dans ce travail.

Cette remarque nous paraît devoir s'appliquer aussi aux résultats de CLEMENT (28), qui correspondent à des techniques expérimentales identiques aux nôtres et que nous utiliserons dans l'interprétation qui suit.

II-3-3-1- Toxicité comparée des ions métalliques -

Etant admis que les DL 50/30 sont caractéristiques des cations, il paraît possible de comparer entre elles leurs différentes valeurs.

Nous présentons dans le tableau V les toxicités relatives des ions métalliques par rapport à celle de l'ion sodium prise comme unité, car elle est la plus faible de celles que nous avons évaluées. La toxicité croît dans chaque colonne de haut en bas et de gauche à droite.

L'examen de ce tableau permet certaines constatations :

- certains groupes d'ions appartenant aux mêmes familles de la classification périodique présentent des toxicités voisines. Ainsi les métaux alcalins et les alcalinoterreux (sauf beryllium et baryum)

sont groupés. Les métaux les plus toxiques appartiennent à une même "région" de la classification : cuivre, argent, or (colonne I B); zinc, cadmium, mercure (colonne II B); gallium, indium, thallium (colonne III A); étain, plomb (colonne IV A). Dix de ces onze éléments figurent parmi les quatorze éléments les plus toxiques de ceux étudiés.

- la différence de toxicité relative entre sodium et mercure est la plus considérable, le second étant environ 2300 fois plus toxique que le premier.

Na 1	Sr 7,7	Th 50,1	Pd 75,5	SnII 128,6	SnIV 251,5	Pt 623,5
Li 3,1	Mg 12,4	Al 55,6	La 90,3	Ir 152,9	Au 257,3	CuII 989,3
Rb 4,6	Ca 17,8	Mn 55,6	FeIII 106	V 161,3	Be 296,8	Cd 1349
NH ₄ 4,9	H 40,4	FeII 63,6	Ce 112,1	Ba 172,5	Ni 329,7	In 1824,5
Cs 5,1	Cr 49,4	Y 67,4	Pb 120,3	Ga 212	Ag 345,1	U 2144,5
K 5,3	Zr 46,3	Sc 72,1	Co 127,2	Zn 247,3	Tl 445,2	Hg 2283

TABLEAU V : Toxicités relatives des ions métalliques.

II-3-3-2- Comparaison avec les résultats antérieurs -

Comme le montre le tableau VI, les rares résultats que nous avons relevés dans la littérature ne portent que sur des séries d'ions assez limitées : alcalins, métaux de transition et terres rares.

Ion	DL 50	Référence	Ion	DL 50	Référence
Li (I)	25 14,2	ALLES (2) ce travail	Mn (II)	0,95 0,80	FRANZ (53) CLEMENT (28)
Na (I)	70 44,5	ALLES (2) ce travail	Fe (II)	0,70	CLEMENT (28)
K (I)	9 8,3	ALLES (2) ce travail	Fe(III)	0,36 0,42	FRANZ (53) CLEMENT (28)
Rb (I)	10 9,5	ALLES (2) ce travail	Co (II)	0,37 0,35	FRANZ (53) CLEMENT (28)
Cs (I)	10 8,6	ALLES (2) ce travail	Ni (II)	0,20 0,135	FRANZ (53) CLEMENT (28)
La(III)	1,51 0,49	GRACA (68) ce travail	Cu (II)	0,055 0,045	FRANZ (53) CLEMENT (28)
Ce(III)	1,43 0,39	GRACA (68) ce travail	Zn (II)	0,22 0,18	FRANZ (53) CLEMENT (28)

TABEAU VI : Comparaison entre les DL 50 en milliatomes-g/Kg
(souris - voie intrapéritonéale)

Dans chaque série d'ions l'ordre des toxicités relatives est le même pour les différents expérimentateurs *. Cette constatation suggère la possibilité d'utiliser un "indice de toxicité" reflétant

* dans le cas du fer ferrique, cette règle paraît en défaut.

la sensibilité propre à chaque souche, ou même à chaque espèce. Cet "indice de toxicité" * pourrait être la DL 50 de l'un des ions métalliques qui serait déterminée sur une souche animale A en même temps que les DL 50 du plus grand nombre possible d'ions métalliques. L'indice de toxicité étant ensuite évalué pour une souche animale X, le calcul de la DL 50 d'un ion métallique quelconque serait possible à partir des précédents résultats. Un tel indice est cependant d'une valeur discutable en raison du manque de standardisation des techniques.

Dans la comparaison qui nous intéresse, les écarts entre les chiffres donnés par ALLES, GRACA et FRANZ d'une part, et ceux de CLEMENT ou les nôtres d'autre part, s'expliquent dans une large mesure si l'on tient compte du fait que les conditions expérimentales adoptées par ces auteurs sont loin d'être identiques. Les souris de la lignée Swiss ne présentent pas, à coup sûr, la même sensibilité aux toxiques métalliques que ceux des lignées C.F.W de GRACA, ou Agnus Bluhm de FRANZ.

L'emploi par GRACA, ALLES et FRANZ de solutions salines à une seule concentration pour tous les essais relatifs à une DL est criticable; en effet, ce mode opératoire oblige à faire varier largement le volume administré et, par ce fait même, la diffusion du toxique, dont nous avons souligné l'importance.

La méthode mathématique d'évaluation des DL n'est pas indiquée dans les travaux d'ALLES et de GRACA. Celle de LICHTFIELD et WILCOXON (94), utilisée par FRANZ, se rapproche de celle que nous avons employée.

* Un tel indice a déjà été proposé en ce qui concerne les insecticides (154).

La durée des essais nous paraît plus importante encore pour expliquer les écarts entre les DL 50 déterminées par ces différents auteurs. Dans le travail d'ALLES, cette durée, non précisée, nous paraît voisine de 24 heures; elle atteint sept jours chez GRACA et FRANZ *, trente jours dans notre expérimentation.

II-3-3-3- Durée des essais -

Le temps de survie d'un nombre donné d'animaux après administration d'un toxique varie selon la nature du toxique et sa concentration. Au lieu de se fixer un temps après lequel tous les effets du toxique sont considérés comme nuls, et d'évaluer alors une dose létale, il est possible de rechercher une relation entre la concentration et le temps de survie moyen. YOSHIHARA et ABE (187) ont établi l'équation :

$$\log t = \alpha \log x + \beta$$

où t est le temps moyen de survie

x la concentration

α et β des paramètres dépendant du composé utilisé.

Pour $\alpha = -A$ et $10^\beta = B$, cette relation devient :

$$t = B x^{-A}$$

Elle présente ainsi une forme voisine de la relation d'OST-WALD, ce qui conduit à penser que l'adsorption jouerait un rôle au moins transitoire dans la fixation du toxique, même si cette dernière est en définitive de nature chimique, comme nous l'avons vu plus haut.

* Précision aimablement communiquée par le Docteur FRANZ.

Le produit (C.t) de la concentration du toxique (c) par le temps moyen de survie correspondant (t) a été employé par GERSDORFF (58) pour exprimer la toxicité de certains composés. En effet, sa valeur minimale peut, selon cet auteur, être caractéristique d'un toxique donné.

Il ne nous paraît pas souhaitable d'introduire ainsi deux variables dans l'expression de la toxicité. Cependant, il peut être intéressant de connaître l'influence de la durée des essais sur la valeur des DL 50.

Dans le tableau VII, les DL 50 après 10, 20 et 30 jours sont données pour quelques ions.

IONS	DL 50/10	DL 50/20	DL 50/30
H (I)	1,156	1,105	1,105
Li (I)	15,05	14,26	14,26
Na (I)	46,23	45,03	44,52
K (I)	8,71	8,31	8,31
Rb (I)	9,91	9,50	9,50
Cs (I)	8,77	8,67	8,67
Be (II)	0,175	1,150	1,150

TABEAU VII : Valeurs des DL 50 en milliatomes-g/Kg, pour des essais durant 10, 20 et 30 jours.

Ces données permettent de constater un très faible écart entre les DL au 20ème jour et celles au 30ème jour, pour le même ion *. Ainsi, se confirment les constatations faites à propos des courbes pondérales et des histogrammes représentant les pourcentages de mortalité relative : il semble bien que, pour la plupart des composés testés les effets ne se poursuivent guère après le vingtième jour d'observation. Il n'y aurait donc pas intérêt à poursuivre les essais au delà de cette durée, d'autant plus que les effets tardifs des toxiques métalliques, étant peu marqués, risquent d'être peu discernables de la mortalité "spontanée".

Ainsi, les différences constatées avec des résultats antérieurs peuvent s'expliquer par la diversité des techniques expérimentales, particulièrement en ce qui concerne la durée des essais.

II-3-4- Corrélations entre la toxicité et les constantes physicochimiques -

II-3-4-1- Toxicité et numéro atomique -

Dans la figure 19, nous avons représenté la toxicité des éléments (DL 50/30) en fonction de leur numéro atomique.

* Les concentrations ioniques des éléments administrés à la souris étant fonction des taux de mortalité au trentième jour, nos résultats expérimentaux ne permettent, en toute rigueur, que l'évaluation des DL 50/30; les DL 50/20 et DL 50/10 ne sont que des valeurs approchées. Exceptionnellement, dans le cas du beryllium, nos essais, réalisés avec un large éventail de concentrations, permettent d'évaluer la DL 50 pour 24 heures à environ 3,76 milliatomes-gramme/Kg, soit 25 fois la valeur de la DL 50/30.

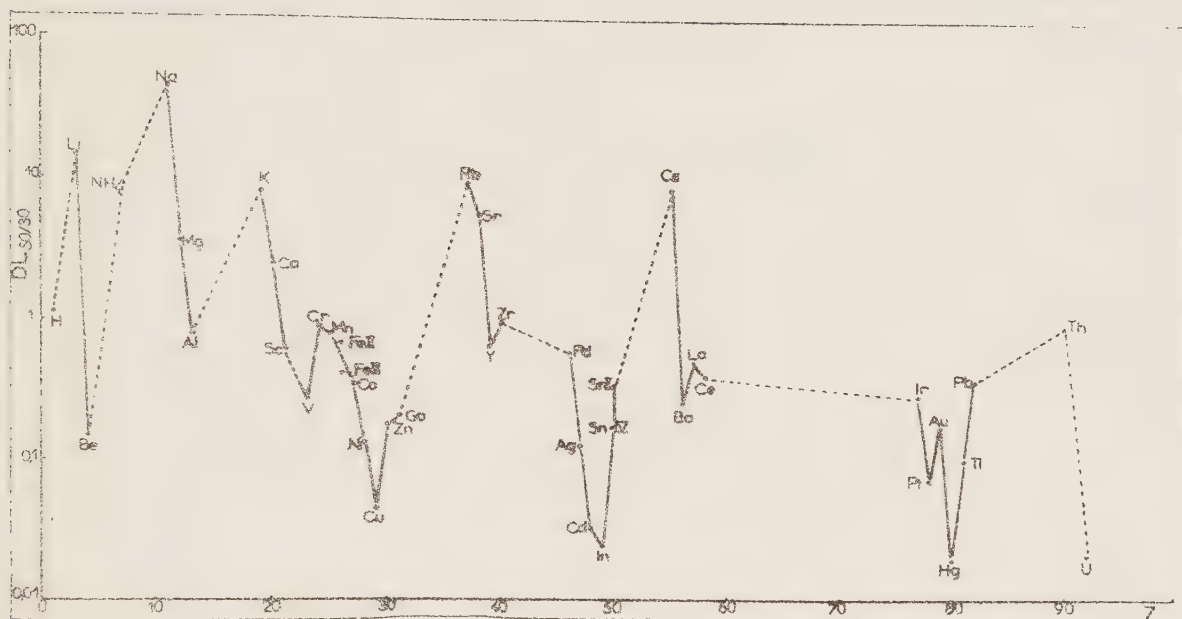


Figure 19 - Toxicité et numéro atomique.

Une périodicité qui n'est pas sans présenter certaines analogies avec celle de MENDELEEV caractérise la courbe obtenue. Ainsi, les éléments alcalins sont les moins toxiques de chaque période.

La toxicité croît en début de période, puis décroît avant d'atteindre le pic (minimum de toxicité) suivant, qui apparaît avec une nouvelle période.

Pourtant, dans les périodes longues, la courbe présente un second maximum, au niveau des éléments de transition. Autant que nos résultats, ne se rapportant qu'à une partie des éléments, permettent de le constater, il semble donc qu'il existe une périodicité secondaire. Ce phénomène pourrait se rattacher, comme le plupart des propriétés physicochimiques, à certaines particularités de l'arrangement

électronique, dont le numéro atomique ne rend pas intégralement compte.

Une autre constatation découle encore de l'examen de la figure 19 : l'allure générale de la courbe dénote une croissance d'ensemble de la toxicité avec le numéro atomique. Il s'agit d'une simple tendance et non pas d'une relation directe, comme avaient pu le penser certains auteurs (121 - 91 - 11). Différentes propriétés physicochimiques, notamment celles qui gouvernent les divers types de liaison et présentent aussi une périodicité, peuvent par contre éclairer les observations précédentes.

II-3-4-2- Toxicité et constantes associées à la liaison ionique -

Parmi les propriétés auxquelles se rattache la liaison ionique, l'électrovalence des éléments, assimilable au degré d'oxydation dans les composés considérés, a pu être reliée à la toxicité (103). C'est ce que confirment également nos résultats expérimentaux.

Ainsi, les ions monovalents des métaux alcalins sont moins toxiques que les cations alcalinoterreux bivalents, et le sont beaucoup moins que les cations trivalents. Cette règle, assez générale dans une période donnée, souffre cependant de nombreuses exceptions : parmi les éléments lourds, les plus toxiques sont parfois des éléments de faible valence; ainsi : beryllium, cuivre et mercure, correspondant à des valeurs maximales de la toxicité, présentent une valence égale à deux.

Pourtant, pour des métaux de numéro atomique voisin, il semble bien que la toxicité croisse avec la valence. Dans le cas particulier des métaux dont la DL a été évaluée pour plusieurs de leurs

degrés d'oxydation, les composés où le métal se trouve au degré le plus élevé sont les plus toxiques. Mais la toxicité ne paraît pas varier proportionnellement au nombre de charges enlevées à un atome donné. Entre les valeurs des DL 50 relatives d'une part au fer ferreux et ferrique ^{*}, d'autre part à l'étain, stanneux et stannique, il n'existe pas de relation précise.

Cependant, DANIELLI (34) a cru pouvoir relier les toxicités de tels éléments à leur potentiel normal d'électrode, et WURMSER (182), travaillant sur des oeufs d'oursins, a démontré que leur développement était fonction du rH du milieu, dans les conditions expérimentales adoptées.

Autre propriété associée à la liaison ionique, le potentiel d'ionisation paraît en corrélation plus étroite avec la toxicité des ions métalliques, comme le montre la figure 20. Les valeurs des potentiels d'ionisation, susceptibles d'être mesurées avec précision, ne prêtent guère à discussion; nous avons choisi celles figurant dans le "Handbook of Chemistry and Physics" (73) sauf pour le troisième potentiel du chrome, qui ne figure pas dans cet ouvrage, mais pour lequel SUCHET (152) a récemment donné une valeur.

La représentation de la somme des potentiels d'ionisation relatifs à chacun des ions (1er potentiel pour les ions monovalents, premier et second potentiels pour les divalents etc...) en fonction de sa toxicité permettait d'obtenir plusieurs séries de points cor-

* Cependant, si nous considérons la rapidité avec laquelle les ions ferreux et surtout stanneux s'oxydent à l'air, en solution, il n'est pas exclu que, malgré les précautions prises (en particulier, préparation extemporanée des solutions injectées), les valeurs des DL aient pu être modifiées de ce fait.

respondant aux ions de même valence. Par contre, en divisant la somme des potentiels ($\sum P I$) par le degré d'oxydation (v) des ions considérés ($\sum PI/v$), nous observons un regroupement des points représentant les éléments tel qu'une relation linéaire entre les grandeurs considérées apparaît assez nettement (figure 20). L'équation de la droite de corrélation est la suivante :

$$\frac{\sum PI}{v} = -0,92 \log T + 6,9$$

v étant le degré d'oxydation de l'ion considéré,
 T étant la valeur de la DL correspondante en milliatomes g /Kg

Une telle relation, très approchée, devrait permettre de prévoir la toxicité des ions dont l'expérimentation n'est pas réalisable, sous réserve que leurs potentiels d'ionisation soient connus, ce qui n'est pas toujours le cas pour les degrés d'oxydation les plus élevés.

Ainsi, il est possible d'en déduire la toxicité des ions chlorure ^{*}, la DL 50 du chlorure de sodium reflétant surtout la toxicité du cation. Pour autant que notre équation s'applique aux métalloïdes, dans le cas des ions chlorure, la relation serait :

$$\frac{12,9}{-1} = -0,92 \log T + 6,9$$

* Un calcul analogue attribue à l'ion fluorure une toxicité faible, en désaccord flagrant avec l'expérience. Il est vrai qu'au point de vue physicochimique les composés du fluor présentent des caractéristiques assez différentes de celles des dérivés des autres halogènes.

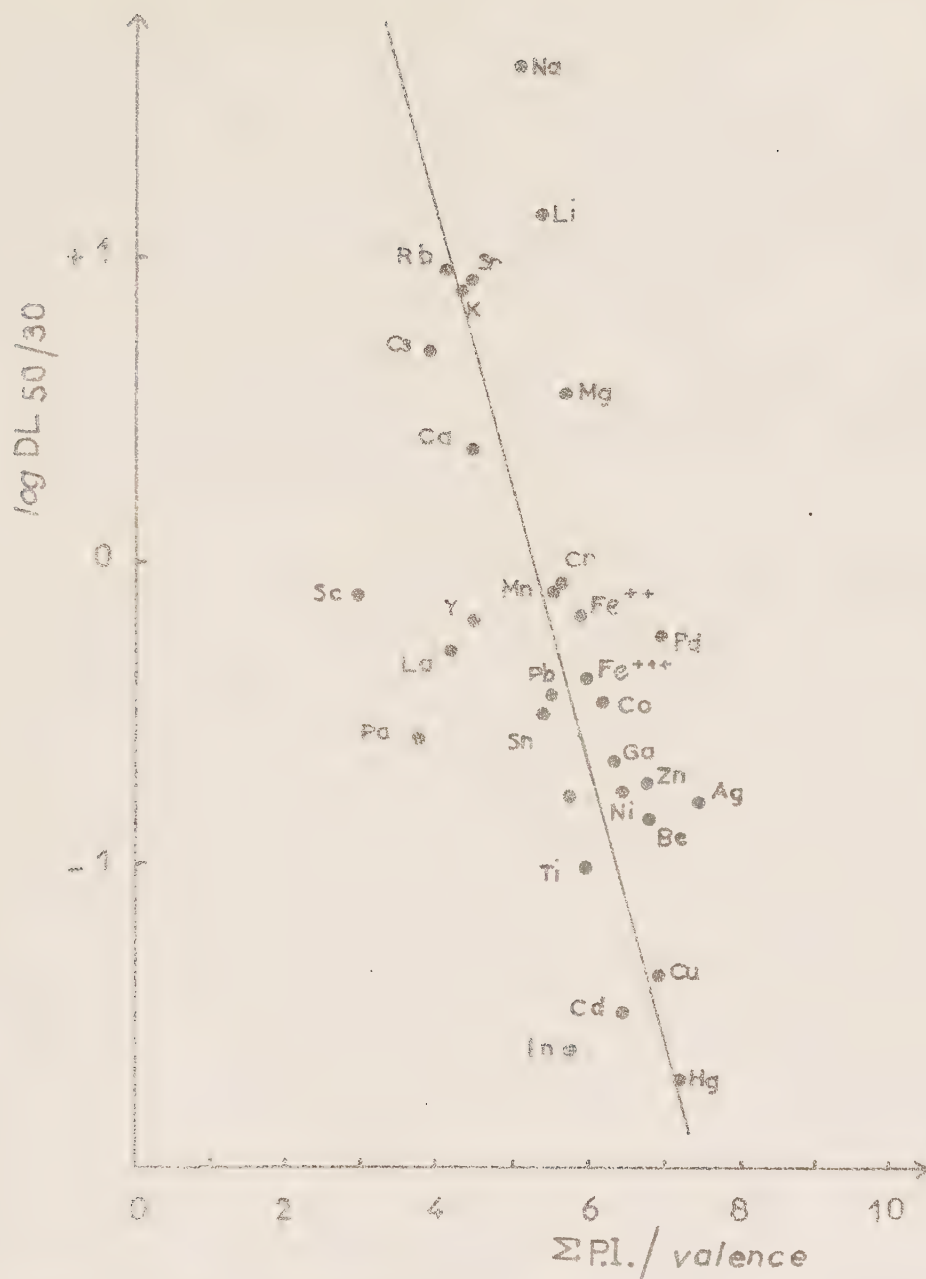


Figure 20 - Corrélation entre toxicité et somme des potentiels d'ionisation.

ce qui conduit à un log T voisin de 20, correspondant à une valeur considérable de la DL 50 (bien plus de 1000 atomes-gramme par Kg), sûrement inaccessible à l'expérimentation telle que nous l'avons poursuivie.

La théorie est ici en accord avec l'assertion faite précédemment, selon laquelle la toxicité des sels utilisés devait être assimilée à celle de leurs cations $\times$.

En outre, le calcul qui précède, ainsi que ceux relatifs aux autres ions halogènes, permettent de penser que, dans la courbe reliant toxicité et numéro atomique, les sommets des pics sont occupés non par les cations alcalins, mais par les anions halogénés. Notre équation ne peut s'appliquer vraisemblablement qu'aux éléments susceptibles d'exister sous forme d'ions en solution, puisque son établissement repose sur une expérimentation répondant à ce critère.

II-3-4-3- Toxicité et propriétés associées à la liaison covalente -

Nous confronterons dans ce paragraphe les toxicités générales aiguës des cations expérimentés et leur électronégativité, définie par MULLIKEN (108) comme la somme du potentiel d'ionisation et de l'affinité électronique. Bien que différentes de celles de MULLIKEN, les valeurs d'électronégativité données par PAULING (116) leur sont cependant proportionnelles; elles sont les plus couramment admises, c'est ce qui a dicté notre choix.

$\times$ Cette assertion n'était, du reste, pas dénuée de bases expérimentales : CHARONNAT (23) a pu démontrer, en comparant les toxicités de l'acide citrique et des citrates mono, bi et trisodiques, que le choc citrique devrait être attribué au cation sodium.

Dans la figure 21. représentant la toxicité ($\log DL 50$) en fonction de l'électronégativité, il est difficile de tracer une courbe illustrant l'existence d'une relation directe entre les points expérimentaux, ces derniers étant assez dispersés. Cependant, celle que nous avons obtenue peut représenter approximativement l'équation :

$$E = 1,462 T^2 - 0,208 T + 0,43$$

où E est l'électronégativité

et T le logarithme de la DL 50.

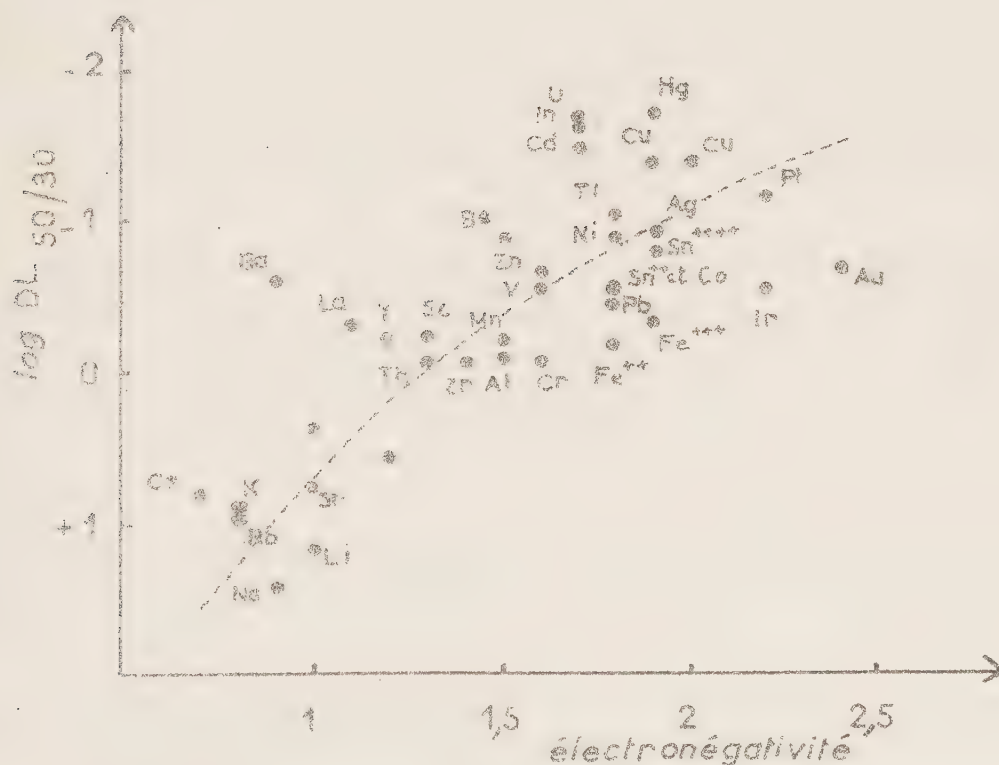


Figure 21 -Corrélation entre toxicité et électronégativité.

Cette équation, relativement complexe, rend compte assez grossièrement des résultats expérimentaux, mais nous paraît préférable à celle de DANIELLI et DAVIES (35)* qui ne s'applique pas à nos valeurs de toxicité. Nous ne pensons pas, du reste, qu'il était nécessaire de faire intervenir les différences d'électronégativité entre l'oxygène et les autres éléments, puisque ces derniers sont susceptibles de s'unir "in vivo" à beaucoup d'autres corps que l'oxygène (cf Tableau I, page 7).

Une critique plus générale s'applique à la recherche de corrélations entre la toxicité et l'électronégativité, cette dernière constante pouvant elle-même prêter à des réserves. En effet, HAISSINSKY (70) a pu montrer que l'électronégativité n'était pas une caractéristique précise et invariante de l'élément, mais dépendait de sa valence et de la nature de l'autre constituant du composé considéré.

Cette incertitude sur les valeurs de l'électronégativité pourrait expliquer la difficulté d'établissement d'une équation reliant avec précision toxicité et électronégativité. Cette dernière permet aussi le calcul du rayon ionique, pour lequel nous n'avons pu obtenir aucune corrélation simple avec la toxicité.

II-3-4-4- Toxicité et propriétés physicochimiques associées à la liaison de coordination -

Aucune corrélation n'a pu être trouvée entre la toxicité et le potentiel ionique de CARTLEDGE (valeurs d'après SHAW (140))directement

* Cette équation est la suivante : $\log M^{q+} = \alpha - \gamma e^{0,25 x^2}$
 dans laquelle α et γ sont des constantes, e la base des logarithmes népériens, M^{q+} la concentration du métal considéré, x la différence d'électronégativité entre le métal et l'oxygène.

relié au rayon ionique, et gouvernant la formation des liaisons de coordination (136 - 65).

Dans le cas particulier des chélates, leurs constantes de stabilité ont pu être rattachées par plusieurs auteurs à la toxicité (139) (53). Cependant, la variation parallèle des constantes de stabilité des chélates et de la toxicité des ions considérés ne se produit que pour la première série des métaux de transition. Or, cette série est précisément la seule pour laquelle l'ordre des constantes de stabilité reste le même, quel que soit le groupement "liant". De même, pour ces cations, l'ordre des toxicités relatives semble constant, quel que soit le "matériel" servant à l'expérimentation : enzymes ou animaux. L'essai d'extension de cette série à d'autres ions divalents, par BASOLO et PEARSON (7), a conduit à l'établissement de l'échelle suivante :

$$\text{Pt} > \text{Pd} > \text{Hg} > \text{UO}_2 > \text{Be} > \text{Cu} > \text{Ni} > \text{Co} > \text{Pb} > \text{Zn} > \text{Cd} > \text{Fe} > \text{Mn} > \text{Ca} > \text{Sr} > \text{Ba}.$$

Sur l'ensemble de ces 16 ions, neuf seulement se retrouvent dans le même ordre pour les toxicités relatives, à la suite de nos essais :

$$\text{Hg} > \text{UO}_2 > \text{Be} > \text{Co} > \text{Pb} > \text{Fe} > \text{Mn} > \text{Ca} > \text{Sr}.$$

Cette relation limitée pourrait s'expliquer par le caractère moins général de la séquence de stabilité de BASOLO et PEARSON. Si la recherche de corrélation entre les toxicités relatives et les constantes de stabilité des métaux en cause se révèle peu fructueuse, il semble difficile d'en déduire que la formation de complexes ne joue pas un rôle prédominant au cours du processus d'intoxication.

II-3-4-5- Cas des ions en solution -

Dans les solutions contenant des ions, les potentiels d'oxydoréduction caractérisent les différents équilibres susceptibles d'intervenir. Les valeurs choisies (73) ne sont guère sujettes à contestation, cette grandeur pouvant être mesurée avec précision, et les chiffres trouvés dans la littérature différant peu d'un auteur à l'autre.

Nous avons représenté (Figure 22) la toxicité en fonction du potentiel normal d'électrode de chacun des ions considérés. Bien que les points soient assez dispersés, nous avons cru pouvoir établir une droite de régression dont l'équation est :

$$T = 0,508 \quad P - 0,82$$

où T est le logarithme de la toxicité
et P le potentiel normal d'électrode.

L'écart de certains points expérimentaux avec la droite ainsi définie est parfois important et notre équation n'a qu'une valeur indicative.

Le potentiel d'oxydoréduction dépend en particulier de l'énergie d'hydratation des ions; ce dernier phénomène a pu être relié avec plus de précision à la toxicité, tout au moins dans le cas des ions alcalins et alcalino terreux, pour lesquels les degrés d'hydratation sont les mieux connus.

Comme le montre la figure 23, les nombres de molécules d'eau fixées sur les ions hydratés varient linéairement avec la toxicité. Dans cette représentation, nous avons fait figurer en ordonnées le

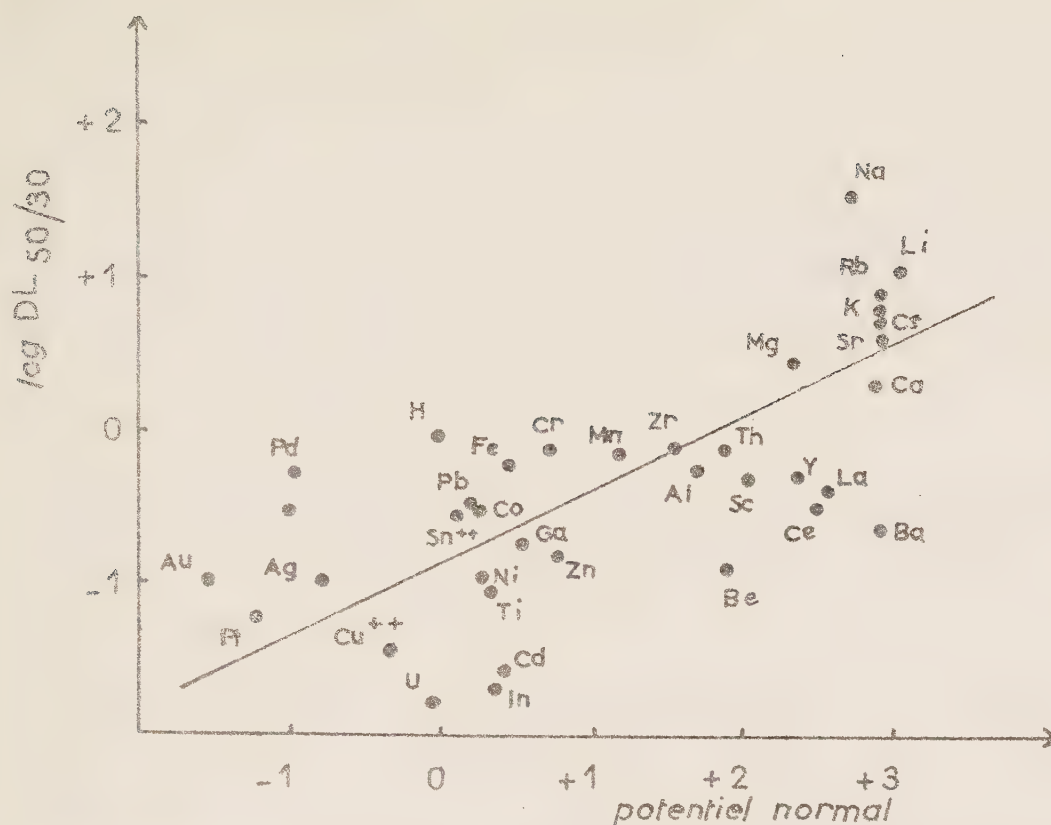


Figure 22 - Corrélation entre toxicité et potentiel normal d'électrode.

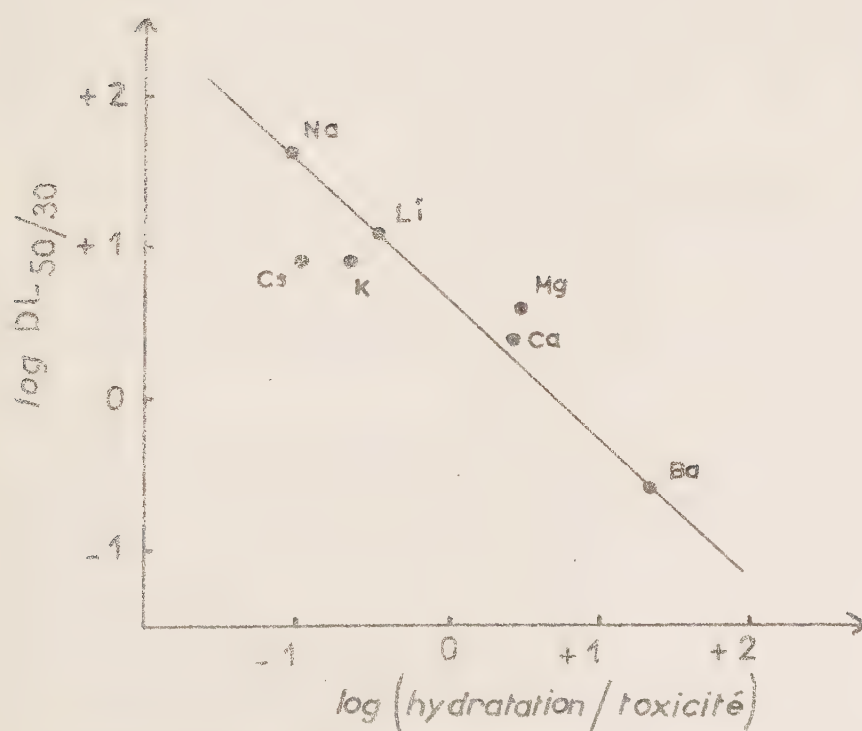


Figure 23 - Corrélation entre toxicité et hydratation.

logarithme de la DL 50, exprimée en milliatomes-g/Kg (soit T) et en abscisses le logarithme du rapport hydratation/toxicité (H). L'équation correspondante serait :

$$T = -0,952 H + 0,62$$

On voit, en désignant par h le nombre de molécules d'eau fixé à l'ion considéré (d'après KETELAAR, 83), que l'équation devient :

$$T = -19 \log h + 12$$

Elle exprime la relation linéaire entre toxicité et nombre d'hydratation, vérifiée dans le cas de quelques ions des groupes IA et IIA ^{*}. Par ailleurs, quand les valeurs des nombres d'hydratation sont connues, elles varient beaucoup selon la méthode de détermination, comme en témoigne le tableau VIII. Parmi les plus récentes, nous avons choisi celles indiquées par KETELAAR, qui résultent d'un examen critique approfondi des méthodes de détermination. De toute manière, les différentes valeurs proposées sont en général proportionnelles les unes aux autres, pour un même ion. Notre équation pourrait donc toujours s'appliquer à une constante près.

La corrélation trouvée entre hydratation et toxicité présente un intérêt particulier, puisque, pour les ions alcalins, de nombreuses données biologiques, dont l'action sur la tension artérielle, ont pu être reliées au degré relatif d'hydratation de ces ions (4).

Bien que des corrélations plus ou moins étroites aient été établies, les résultats obtenus en comparant la toxicité et les constantes physicochimiques envisagées ci-dessus ne permettent pas de déterminer le type de liaison ni la propriété qui aurait un rôle prédominant au cours du processus d'intoxication.

* Les unités choisies dans la figure 23 n'avaient d'autre intérêt que de présenter ces résultats à une échelle convenable.

Ions :	Li ⁺	Na ⁺	K ⁺	Rb ⁺	Cs ⁺	Mg ⁺⁺	Ca ⁺⁺	Ba ⁺⁺	NH ₄ ⁺
<u>Auteurs</u>									
SANDOZ (130)	15	8	4						
REMY (123)	13,0	8,6	4,2	4	3,5				4,4
EUCKEN (45)	10,5	9,7	11,0	12		14	13,6	12,8	
KETELAAR (83)	5 (6)	4 (4)	2(1,5)		1(1)	10(14)	7(12)	6(10)	

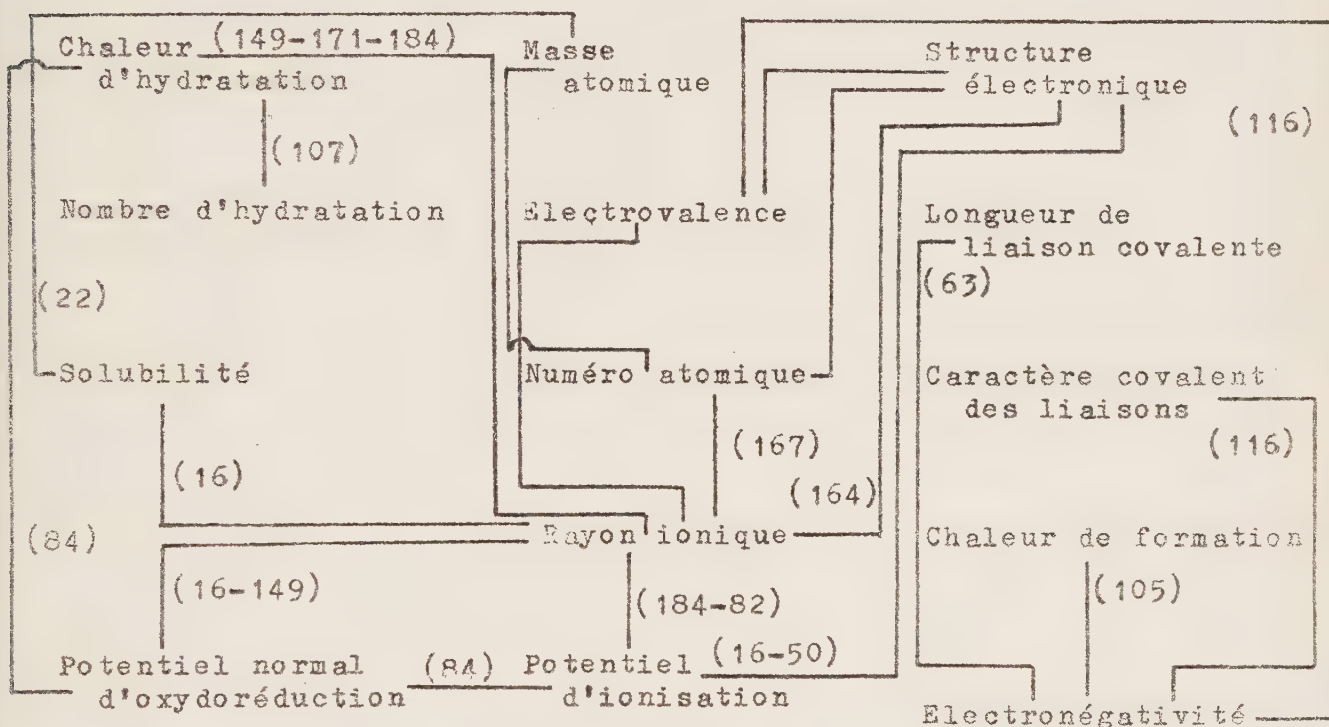
TABLEAU VIII - Nombres d'hydratation de quelques ions métalliques.

Les valeurs selon KETELAAR dérivent de mesures d'entropie de solvatation (chiffre de gauche) et de mobilité (valeurs entre parenthèses).

En fait, les propriétés reliées à la toxicité le sont entre elles, ce que confirme le schéma du tableau IX. L'électronégativité, le rayon ionique, et surtout la structure électronique des atomes y apparaissent comme des "pôles d'attraction" autour desquels s'organisent les autres caractéristiques physicochimiques. Dans ces conditions, la toxicité relative d'un ion métallique devrait pouvoir être reliée à n'importe laquelle de ces propriétés, sans qu'il soit possible dans tous les cas de représenter graphiquement les fonctions correspondantes.

Cette remarque s'appuie sans doute sur l'imprécision inhérente à la mesure de la DL 50. Mais, en raison de la complexité des phénomènes biologiques mis en jeu, peut-on envisager d'exprimer la toxicité d'un élément en termes mathématiques, comme ses propriétés physicochimiques ? Une telle question peut être posée, puisqu'il ressort de nos résultats et des recherches antérieures que la toxicité

relative des éléments présente un caractère marqué de périodicité en fonction du numéro atomique, et peut être ainsi rattachée à la structure des couches électroniques et du noyau atomique. La toxicité pourrait plutôt être considérée comme une propriété périodique originale, au même titre que le rayon ionique ou le potentiel d'ionisation.



TABIEAU IX : Liaisons entre propriétés physicochimiques. Les numéros sont ceux des références bibliographiques.

II-3-5- Toxicité et caractères biologiques -

L'existence de relations entre toxicité et "constitution chimique" a déjà suscité bien des controverses, et quelques auteurs avaient cru pouvoir trouver une autre voie de recherches en prenant comme critère de comparaison "l'adaptation biologique ancestrale des

êtres aux conditions mêmes de leur existence" (RICHET - 124). RICHET avait énoncé la loi suivante : "Pour des corps simples homologues, très analogues quant à leurs propriétés physicochimiques, la toxicité est d'autant plus forte que ces corps simples sont plus rares dans la nature".

Une réserve s'impose cependant en dehors de celles que soulèvent les techniques d'étude elles-mêmes : plutôt que l'abondance relative des corps simples dans la nature, ce qui importe, c'est leur proportion dans la biosphère.

Il est difficile de relier la toxicité et les pourcentages des éléments présents dans la croûte terrestre : la loi de RICHET se vérifie seulement de façon assez satisfaisante pour les éléments les plus courants constitutifs de la biosphère^{*}. Nos résultats concordent avec ceux de cet auteur. Les concentrations sériques des ions Na, K, Ca, Mg chez le rat (32) et la toxicité aiguë de ces ions varient parallèlement (Tableau X)^{**}.

Ions	Na	K	Ca	Mg
Dose toxique	44,52	8,31	2,50	3,59
Concentration sérique	145	6,2	3,1	1,6

TABLEAU X : Toxicité et concentration physiologique des ions métalliques (milliatomes-g/Kg).

* Les différences observées dans la composition chimique du règne minéral et du monde vivant (67) s'expliquent dans une large mesure par l'insolubilité de certains composés et éléments. Or, on sait que toxicité et solubilité sont aussi étroitement liées. Nous n'avons toutefois pas tenu compte de ce dernier facteur dans nos essais, les produits expérimentés étant tous solubles aux concentrations utilisées.

** Les constantes biologiques du rat diffèrent peu de celles de la souris, animal biologiquement très voisin.

La toxicité peut donc être attribuée à une modification de l'homéostasie acquise au cours de l'évolution des êtres vivants. L'être unicellulaire ne peut vivre que dans un milieu tel que l'eau de mer, où les substances dissoutes existent en proportions "équilibrées"; pour les Métazoaires, ce milieu extérieur est remplacé par le "milieu intérieur", constitué par les liquides extracellulaires, dont le plus important est le plasma. Aussi, n'est il pas étonnant de constater une grande constance dans la composition de ce dernier (9 - 122). La modification de l'homéostasie peut causer des troubles de l'homéothermie ^{*} (9), de la croissance pondérale, et, plus généralement, se manifeste comme une action toxique.

La périodicité et la croissance générale de la toxicité quand le numéro atomique augmente se retrouvent encore dans la courbe de VINOGRADOV (figure 2, p. 24) reliant l'abondance relative des éléments dans la biosphère au numéro atomique. La toxicité des éléments ne constituerait donc qu'un cas particulier parmi les manifestations biologiques elles mêmes en relation avec la structure électronique des éléments.

* Il a été établi, dans des conditions expérimentales particulières, que la réciproque est également vraie.

C O N C L U S I O N

Nous avons réalisé une étude comparative de la toxicité générale aiguë d'éléments métalliques sous la forme ionique, chez la souris, par voie parentérale, en utilisant comme critère la dose létale 50 pour 100 au trentième jour (DL 50/30).

Ces essais ont porté sur 29 cations; en particulier, les alcalins, les métaux alcalino-terreux et terreux, les métaux de la série de transition et certains de la famille du platine. La plupart ont été expérimentés à l'état de chlorures ou de sulfates; quelques éléments n'ont pu être utilisés qu'à l'état d'oxysels (V et U) ou de complexes (Au, Pt et Ir).

Les résultats obtenus, et ceux acquis antérieurement au Laboratoire dans les mêmes conditions expérimentales avec 13 autres cations, ont permis de constater qu'il existait, en fonction du numéro atomique Z, une périodicité de la toxicité des cations, superposable à la classification de MENDELEEV, avec une sous-périodicité au niveau des éléments de transition.

Il semble possible de relier la répartition périodique des toxicités à la structure électronique des éléments, et de ce fait à certaines de leurs caractéristiques physicochimiques.

C'est ainsi qu'il a été retrouvé une relation entre l'électro-négativité et la toxicité des ions métalliques, semblable à celle précédemment établie par DANIELIUT sur des êtres monocellulaires.

Nous avons également montré qu'il existe une corrélation étroite, pour les ions alcalins et alcalino-terreux, entre le degré d'hydratation et la toxicité.

D'autres relations semblent pouvoir être établies - avec le potentiel d'ionisation, le potentiel normal et le degré d'oxydation notamment - qui s'expliquent sans doute par l'interdépendance de ces critères physicochimiques.

Le Président de la Thèse :

Professeur *A. CIER*

VU, le Doyen :

P. Louis



26 OCT. 1964

P. Louis

P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ALDRIDGE, W.N.- Toxicity and enzymes. Arhiv hig.rada, 1959, 10, 131-41.
- 2 - ALLES, G.A. et KNOEFEL, P.K.- Comparative physiological actions of alkyltrimethylammonium and of alkali metal salts. University of California Publications in Pharmacology, 1939, 1, 187-211.
- 3 - ARMITTAGE, P. et ALLEN, I.- Methods of estimating the LD50 in quantal response data. J.Hyg., 1950, 48, 298-322.
- 4 - BACH, I.- Effect of monovalent cations on the blood pressure of intact and hypertensive rats. Nature, 1961, 192, 362-3.
- 5 - BACQ, Z.M. et ALEXANDER, P.- Principes de Radiobiologie, 1954, Masson, Paris.
- 6 - BARNES, J.M. et DENZ, F.A.- Experimental methods used in determining chronic toxicity. Pharmacol.Rev., 1954, 6, 191-242.
- 7 - BASOLO, F. et PEARSON, R.G.- Mechanisms of inorganic reactions, 1958, John Wiley, New-York.
- 8 - BERANSTEIN, F. - Rôle biologique de quelques oligoéléments en fonction de leur position dans le système périodique de MENDE-LEEF. Vesci akad. Nauk B.S.S.R. Ser.Bijal.Nauk, 1959, 1, 95-103.
- 9 - BINET, P. - L'homéioionie, condition nécessaire à l'homéothermie. 1960, Thèse Sc.Nat.N° 4423, Paris.
- 10 - BIRON, E.V.- Secondary Periodicity. J.Russ.Phys.Chem. Soc., 1915, 47, 964-88.
- 11 - BLAKE, J.- On the action of saline substances when introduced into the vascular system. Med. and Surg., 1840, 54, 339-49.
- 12 - BLISS, C.L.- The determination of the dosage-mortality curve from small samples.Quart. J.Pharm. Pharmacol., 1938, 11, 192.
- 13 - BONET MAURY, P.- La mesure des toxicités à l'aide du graphique logarithme-probit. Compt. Rend. Soc. Biol., 1943, 137, 400-02.

- 14 - BUCHNER, E.H., et MYELING, B. - Lyotropic behavior of bivalent cations. Rev. Trav. Chim., 1943, 62, 337-40.
- 15 - BURK, N.F. - Effects of inorganic electrolytes on the liberation of - SH in proteins. J. Phys. Chem., 1943, 47, 104-19.
- 16 - CAMPBELL, J.A. - Atomic size and the periodic table. J. Chem. Ed., 1946, 23, 625-9.
- 17 - CARRIERE, G. - Polarographic studies on the adsorption of cations by proteins. Chem. Weekblad, 1939, 36, 612- 3.
- 18 - CARTLEDGE, G.H. - The periodic system. J. Am. Chem. Soc., 1928, 50, 2855-72.
- 19 - CASS, J.S. - Control of quality in laboratory animals to increase effectiveness of biological research. Fed. Proc., 1961, 20, 907-11.
- 20 - CAUJOLLE, F. et MEYNIER, D. - L'indice d'agressivité (DL 50 - limite). Bull. Acad. Med., 1957, 141, 360.
- 21 - CAUJOLLE, F., MEYNIER, D. et PHAM HUU CHANH - Toxicité du métavanadate de Na pour la souris et pour le rat. Compt. Rend. Acad. Sci. , 1960, 19, 2101-2.
- 22 - CHAPAS, G. - Solubilité des sels métalliques; essai de systématique. Bull. Soc. Chim., 1945, 12, 16.
- 23 - CHARONNAT, R. - Les chocs provoqués par les injections intraveineuses. Journées pharmaceutiques françaises (Conférences de la Société de Techniques Pharmaceutiques) 1951, 133.
- 24 - CHENOWETH, M. B. - Known and suspected role of metal coordination in drug action. Fed. Proc. 1961, 20, Suppl. n° 3, 125-8.
- 25 - CHRISTENSEN, H.N. - The living cell as a metal-binding agent. Fed. Proc., 1961, 20, 87-90.
- 26 - CIER, J.F.; LACOUR, J.R. et CIER, A. - Travail musculaire et équilibres ioniques chez le rat. Path. Biol., 1960, 8, 1147-54.
- 27 - CIER, A., TINE, J. et NOFRE, C. - Etude comparative chez la souris des effets radioprotecteurs de quelques cations. Compt. Rend. Soc. Biol., 1963, 157, 1596.
- 28 - CLEMENT, J.M. - Contribution à l'étude de la toxicité de quelques ions métalliques et de leur chélate à l'acide éthylènediamine tétracétique. Thèse Pharmacie. , Lyon, 1962.

- 29 - COCHRAN, K.W., DOULL, J., MAZUR, M. et DU BOIS, K.P.- Acute toxicity of zirconium, columbium, strontium, lanthanum, cesium, tantalum and yttrium. Arch. Ind. Hyg. Occupational Med., 1950, 1, 637-50.
- 30 - COCHRAN, K.W., ZERWIC, M.M. et DUBOIS, K.P.- Mechanism of acute beryllium poisoning. J. Pharmacol. Exp. Therap., 1951, 102, 165-78.
- 31 - COHN, M. et LEIGH, J.S.- Magnetic resonance investigations of ternary complexes of enzyme-metal-substrate. Nature, 1962, 193, 4220-1037-40.
- 32 - CONWAY, E.J.- Electrolytes in muscle and plasma. Biol. Rev., 1945 20, 56-72.
- 33 - CONWAY, E.J.- Nature and significance of concentration relations of potassium and sodium ions in skeletal muscle. Physiological Rev., 1957, 37, 84.
- 34 - DANIELLI, J.F.- Cell physiology and pharmacology , 1950, Elsevier, Amsterdam.
- 35 - DANIELLI, J.F. et DAVIES, J.T.- Reactions at interfaces in relation to biological problems. Advances in enzymology , 1951, 11, 35.
- 36 - DAUDEL, R.- L'onde électronique et la chimie moderne .1952, P.U.F. Paris.
- 37 - DEASY, C.L.- Relationship between standard electrode potentials of the elements and their position in the periodic table. J. Chem. Ed., 1941, 18, 514.
- 38 - DELPHAUT, J.- La pharmacologie des groupes. Actualités pharmacologiques 16^{ème} série, 1963, Masson, Paris.
- 39 - DJOUNKOVSKY, G.E. et KAVOS, S.- Système périodique dans l'espace. J. Phys. Radium, 1944, 5, 53-56.
- 40 - DOWNS, W.L., SCOTT, J.K., STEADMAN, L.T. et MAYNARD, E.A.- The toxicity of indium. U.S. Atomic Energy Comm., 1959, UR 558.
- 41 - DROBIZ, F.D.- L'effet des sels de cuivre et zinc sur le nombre de groupements sulfhydryle des protéines. Trudy 20 Godichn. Nauk. Sessii Sverdlovsk Med. Inst. Sbornik, 1957, 22, 86-7.
- 42 - DUDLEY, H.C., HENRY, K.E. et LINDSIEY, B.F.- Toxic action of gallium II. J. Pharmacol. Exp. Therap., 1950, 98, 409-17.

- 43 - DUMAS, J.- Les animaux de laboratoire. 1953, Flammarion, Paris.
- 44 - EMERSON, E.I.- A new spiral form of the periodic table. J. Chem. Ed., 1944, 21, 111-5.
- 45 - EUCKEN, A.- Ionen hydrate in wässriger Lösung. Z. Electrochimie, 1948, 51, 6-24.
- 46 - FABRE, R.- Leçons de toxicologie. Hermann, Paris, 1943.
- 47 - FARNER, D.; VERZAR, F.- The age parameter of pharmacological activity. Experientia, 1961, 17, 421-2.
- 48 - FASSET, D.W. et ROUDABUSH, R.L.- Short term intraperitoneal toxicity tests. Arch. Ind. Hyg. Occ. Med., 1952, 6, 525-9.
- 49 - FERRARI, M.- Ricerche e considerazioni sui rapporti fra temperatura ambientale e tossicità dei farmaci. Arch. Intern. Pharmacodynamie., 1961, 133, 254-64.
- 50 - FINKELNBURG, W.- Ionization potentials and electron screening in the periodic system. Z. Naturforsch., 1947, 2a, 16-20.
- 51 - FINNEY, D.- Probit analysis., 1947, Cambridge Univ. Press.
- 52 - FOYE, W.O.- Role of metal binding in the biological activities of drugs. J. Pharm. Sci., 1961, 50, 93-108.
- 53 - FRANZ, R.D.- Toxicitäten einiger Spurenmetalle. Arch. Exp. Pathol. Pharmacol., 1962, 244, 17-20.
- 54 - FREDERICQ, E.- Interaction des protéines et des solutions d'ions Bull. Soc. Chim. Belge, 1956, 65, 960-71.
- 55 - GADDUM, J.H.- Bioassays and mathematics. Pharmacological Rev., 1953, 5, 87-134.
- 56 - GADDUM, J.H.- Design of toxicity tests involving comparison with a standard preparation. Quart. J. Pharm. Pharmacol., 1943, 16, 78-86.
- 57 - GALLAIS, F.- Chimie minérale théorique et expérimentale. I Chimie Générale., 1963, Masson, Paris.
- 58 - GERSDORFF, W.A.- A new criterion for the comparison of toxicity with respect to concentration and time. J. Agr. Research, 1935, 50, 881-91.

- 59 - GHOSH, N.R.- Protein bound species and active transport processes. *Nature*, 1962, 193, 1057-8.
- 60 - GIANASSO, R.- Relations among atomic radius, ionization potential and the compressibility of simple substances. *Atti Accad. Sci., Torino, Classe Sci. Fis.*, 1942, 77, 189-97.
- 61 - GOFFART, M.- Réaction des vésicants, oxydants et ions métalliques avec les radicaux- SH de la peau. *Arch. Inter. Pharmacodynamie*, 1947, 74, 9-30.
- 62 - GOLDSCHMIDT, V.M.- Comment on a paper by A.M. BERKENHEIM entitled New regularities in the series of ionic radii of elements. *Z. Physik. Chem. Abt. A*, 1929, 141, 451-2.
- 63 - GORDY, W. et ORVILLE THOMAS, W.J.- Electronegativities of the elements. *J. Chem. Phys.*, 1956, 24, 439.
- 64 - GOUDOT, A.- Distribution des charges et allongement des liaisons dans le complexe enzyme-métal-substrat. *Compt. Rend. Acad. Sci.*, 1958, 247, 2364-7.
- 65 - GOUDOT, A.- La chimie électronique, 1960, P.U.F., Paris.
- 66 - GOUDOT, A.- Antagonisme K^+/Na^+ et Ca^{2+}/Mg^{2+} comme bioactivateurs. *Compt. Rend. Acad. Sci.*, 1961, 253, 120-2.
- 67 - GOUDOT, A. et BERTRAND, D.- Les oligoéléments, 1963, P.U.F., Paris.
- 68 - GRACA, J.F., GARST, E.L. et LOWRY, W.E.- Comparative toxicity of stable rare earth compounds. I. Effect of citrate complexing on stable rare earth chloride toxicity. *Arch. Ind. Health, USA*, 1957, 15, 9-14.
- 69 - HACKSPILL, L., BESSON, J. et HEROLD, A.- Chimie minérale. 1958, P.U.F., Paris.
- 70 - HAISSINSKY, M.- L'échelle des électronégativités de PAULING et les chaleurs de formation des composés inorganiques. *J. Phys. Radium*, 1946, 7, 7-11.
- 71 - HARA, Y.- Cell-permeability; IX Resorption from the peritoneal cavity studied by a new method. *Biochem. Z.*, 1921-1922, 126, 281-305.
- 72 - HERDAN, G.- Physical periodicity of the periodic table of the elements in the light of statistical theory. *Nature*, 1948, 162, 215-6.

- 73 - HODGMAN, C.D.- Handbook of chemistry and physics. 1959, Chemical Rubber Publication, Cleveland.
- 74 - HRYNAKOWSKI, K.- Possibilité de l'existence d'une série périodique d'éléments biogénétiques dans la classification périodique. Roczniki Chem., 1933, 13, 541-5.
- 75 - HSUEH, C.F. et CHANG, M.C.- Periodic properties of elements. J. Chinese Chem. Soc., 1937, 5, 253-75.
- 76 - IRVING, H. et WILLIAMS, R.- Stability of transition metal complexes. J. Chem. Soc., 1953, 3192.
- 77 - IVANTISHIN, M.N.- Equations for elements of the various groups of the Mendeleev periodic table and the calculation of ionic radii from them. Bull. Far East Branch Acad. Sci. U.S.S.R., 1939, 33, 97-106.
- 78 - IWAI, S.- Pharmacological and toxicological studies on uranium. Nippon Yakurigaku Zasshi, 1959, 55, 315-40.
- 79 - IWAQ, Taijiro- The toxicity of metals. Jikken Yakubuts Z., 1936, 10, 357-64.
- 80 - JONES, J.R.E.- The relation between the electrolytic solution pressure of the metals and their toxicity to the Stickleback (*Gasterosteus aculeatus* L.) J. exper. Biol., 1939, 16, 425-37.
- 81 - JONES, J.R.E.- A further study of the relation between toxicity and solution pressure, with *Polycelis nigra* as test animal. J. exper. Biol., 1940, 17, 408-15.
- 82 - KAPUSTINSKII, A.F.- Isochoric atoms, isochoric ions and the law of cristallochemical equivoluminosity. Doklady Akad. Nauk S.S. S.R., 1951, 79, 249-52.
- 83 - KETELAAR, J.A.- Liaisons et propriétés chimiques. 1960, Dunod, Paris.
- 84 - KIEFFER, W.F.- The activity series of the metals. J. Chem. Ed., 1950, 27, 659-64.
- 85 - KOLMER, J.A.- Route of administration of drugs in relation to toxicity in chemotherapeutic investigations, with special reference to intrapleural injections of ethylhydrocupreine hydrochloride. J. Pharmacol., 1921, 17, 431-43.
- 86 - KOLTZOV, N.K.- A physiological cation series. Arch. ges. Physiol., 1912, 149, 327-63.

- 87 - KYKER, G.C. et CRESS, E.A.- Acute toxicity of yttrium, lanthanum and other rare earths. Arch. Ind. Health, 1957, 16, 475-9.
- 88 - LAL, H. et NARASINGA, R.- Metal-protein interactions in buffer solutions, J.Am. Chem. Soc., 1957, 79, 3050-6.
- 89 - LALLOUETTE, P., BOURDERON, G. et BEGUIN, J.C.- Facteurs expérimentaux modifiant l'intoxication aiguë de la souris par le chlorure d'Ammonium. Compt. Rend. Acad. Sci., 1960, 251, 288-9.
- 90 - LAUNOY, L.- Leçons sur la toxicité. 1944, Baillière, Paris.
- 91 - LENDLE, A.- Periodische System und biologische Wirkung. Chem. Ztg., 1936, 60, 833-5.
- 92 - LIBERMAN, Y.A.- Elementary theory of semipermeable membranes and the "phase" theory of biopotentials. Biophysics , 1961, 6, 194-205.
- 93 - LICHTFIELD, J.T. et FERTIG, J.W.- On a graphic solution of the dosage-effect curve. Bull. Johns Hopkins Hosp., 1941, 69, 276-86.
- 94 - LICHTFIELD, J.T. et WILCOXON, F.- A simplified method of evaluating dose-effect experiments. J. Pharmacol. Exp. Therap., 1949, 96, 99-113.
- 95 - LOPEZ BUSTOS, C.- Los elementos quimicos y su funcion biologica. Farm. Nueva (Madrid), 1952, 17, 541-6 et 593-602.
- 96 - LUBORSKY, S.W.- Interaction of proteins with ions and small molecules. Univ. Microfilms , 1957, n° 23522, Ann Arbor.
- 97 - MAC CALLAN, S. et WILCOXON, F.- Fungicidal action and the periodic system of the elements. Contrib. Boyce Thompson Inst., 1934, 6, 479-500.
- 98 - MAC CLINTON, J.- The toxicity of some zirconium and thorium salts in rats. J. Pharmacol. Exp. Therap., 1948, 94, 1-6.
- 99 - MARTELL, A.E. - Some factors governing chelating tendencies and selectivities in the interaction of ligands with metal ions. Fed. proc., 1961, 20, 35-9.
- 100 - MATTHEWS, A.P.- The relation between solution tension atomic volume and the physiological action of the elements. Am. J. Physiology, 1903, 10, 290-323.
- 101 - MESHCHERSKAYA-STEINBERG, K.A.- The toxicity. III Experiments on mice. Bull. Biol. Med. Exp. U.S.S.R., 1940, 2, 486-8.

- 102 - MESSNER, J.- Atomgewicht und Pharmakologische Wirkung. Pharm. Zentralhalle, 1926, 67, 228-32.
- 103 - MEZEY, K.- Toxic effect of the elements and thier physical and chemical properties. Magyar Biol. Kutato Intézet Munkai, 1938, 10, 363-70.
- 104 - MILLER, L.C. et TAINTER, M.L.- Estimation of the ED 50 and its error by means of logarithmic probit graph paper. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1944, 57, 261-4.
- 105 - MONTGOMERY, R.L.- Electronegativities of the rare earth elements. U.S. Bur. Mines, Rept. Invest., 1960, n° 5567.
- 106 - MORETTE, A.- Initiation au calcul statistique des erreurs et à quelques applications pharmaceutiques, 1951, SEDES, Paris.
- 107 - MORRIS, D.F.C.- Lattice energies and related properties derived by use of lyotropic numbers. J. Inorg. and Nuclear Chem., 1958, 6, 295-302.
- 108 - MULLIKEN, R.S.- New electroaffinity scale; together with data on valence states and on valence ionization potentials and electron affinities. J. Chem. Physics , 1934, 2, 782-93.
- 109 - NARAY-SZABO, I.- Régularité des propriétés des éléments dans la classification périodique. Acta Chim. Acad. Sci. Hung , 1958, 17, 81-91.
- 110 - NEKRASOV, B.V.- The properties of ions. Bull. Soc. Chim., 1936, 3, 151-9.
- 111 - NOFRE, C., DUFOUR, H. et CIER, A.- Toxicité générale comparée des anions minéraux chez la souris . Compt. Rend. Acad. Sci.; 1963, 257, 791-4.
- 112 - OPOLONICK, N.- Chemical elements and their atomic numbers as points on a spirale. J. Chem. Ed., 1935, 12, 265-7.
- 113 - OPPEGAARD, A.G.- The periodic system of the chemical elements in three dimensions. J. Chem. Soc., 1948, 318-21.
- 114 - PALMAER, W.- Electrolytic potentials and the periodic system. Nernst's Festschrift, 1912, Knapp, Halle.
- 115 - PASSOW, H., ROTHSTEIN, A. et CLARKSON, T. The general pharmacology of the heavy metals. Pharmacol. Rev., 1961, 13, 185-224.
- 116- PAULING, L.- The nature of the chemical bond. 1960, Cornell University Press, New-York.

- 117 - PAYNE, C.H.- A synopsis of the ionization potentials of the elements. Proc. Nat. Acad. Sci., 1924, 10, 323-8.
- 118 - PIRSCHLE, K.- Physiological action of ions. Jahrb. Wiss. Botan., 1930, 72, 335-68.
- 119 - PUTNAM, T.J.- The living peritoneum as a dialysing membrane. Am. J. Physiol., 1923, 63, 548-65.
- 120 - QUICK, A.J.- A classification of drug toxicity. Wisconsin Med. J., 1940, 39, 347.
- 121 - RABUTEAU, cité dans : ZUNZ, E.- Elements de Pharmacodynamie Générale, 1930, Masson, Paris.
- 122 - REINBERG, A.- Le potassium et la vie. 1955, P.U.F., Paris.
- 123 - REMY, H. - Traité de chimie inorganique. Vol. 1, p.75, 1956, Elsevier, Amsterdam.
- 124 - RICHEL, Ch. - De la loi biologique qui gouverne la toxicité des corps simples. Compt. Rend. Soc. Biol., 1910, 69, 435.
- 125 - ROLLA, L. et PICCARDI, G.- Ionization potentials and the periodic system of the elements. Gazz. Chim. Ital., 1926, 56, 512-31.
- 126 - ROTHSTEIN, A.- Cell membrane as site of action of heavy metals. Fed. Proc., 1959, 18, 1026-35.
- 127 - SACCARDO, P.- Rappresentazione periodica e tossicologica degli elementi. Chimica, Milan, 1955, 11, 411-4.
- 128 - SAMUEL, R. et LORENZ, L.- The transition of nonpolar to polar compounds. Z. Physik, 1929, 59, 53-82.
- 129 - SANDERSON, R.T.- A new periodic chart, with electronegativities. J. Chem. Ed., 1956, 33, 443-5.
- 130 - SANDOZ. - Chapitres choisis de biochimie générale. Sandoz, Bâle.
- 131 - SCHORMULLER, J.- Enzyme inhibiting as a principle of toxic action. III Pesticides, interfacial active compounds, heavy metals. Z. Lebensm. Untersuch. Forsch., 1958, 107, 247-64.
- 132 - SCHULTZE, H.- A new periodic system of the elements. Naturw., 1944, 32, 58-9.
- 133 - SEIFRIZ, W.- Toxicity and the chemical properties of ions. Science, 1949, 110, 193-6.

- 134 - SEIFRIZ, W. et URAGUCHI, M.- The toxic effects of heavy metals on protoplasm. *Am. J. Botany*, 1941, 28, 191-7.
- 135 - SELL, O.S.- A three dimensional periodic chart. *J. Chem. Ed.*, 1955, 32, 524.
- 136 - SHAW, W.H.R.- Inhibition of urease by various metal ions. *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, 76, 2160-3.
- 137 - SHAW, W.H.R.- Toxicology of cations toward living systems. *Science*, 1954, 120, 361.
- 138 - SHAW, W.H.R. et GRUSHKIN, B.- Toxicity of metal ions to aquatic organisms. *Arch. Bioch. Bioph.*, 1957, 67, 447-52.
- 139 - SHAW, W.H.R.- Cation toxicity and the stability of transition metal complexes. *Nature*, 1961, 192, 754-5.
- 140 - SHAW, W.H.R.- Studies in biogeochemistry. *Geochim. Cosmochim. Acta*, 1960, 19, 196-215.
- 141 - SHAW, W.H.R. et RAVAL, D.N.- The inhibition of urease by metal ions at pH 8,9. *J. Am. Chem. Soc.*, 1961, 83, 3184-7.
- 142 - SHCHUKAREV, S.A.- The periodic properties of electronic orbits of free atoms and the relation of such periodicity with the properties of elements, chemical compounds, and solutions of electrolytes. *Vestnik Leningrad Univ.*, 1954, 9, 127-51.
- 143 - SHCHUKAREV, S.A.- D.I. Mendeleev's periodic law as a basic principle of modern chemistry. *Zhur. Obshchei Khim.*, 1954, 24, 581-92.
- 144 - SHISHOKIN, V.P.- Secondary periodicity in the periodic chart of D.I. Mendeleev. *Zhur. Obshchei Khim.*, 1953, 23, 889-93.
- 145 - SIBAIYA, L.- A circular periodic chart. *Am. J. Phys.*, 1941, 9, 122.
- 146 - SIMON, I.- The rapidity of absorption of drugs according to the osmotic pressure of the solutions in which they are dissolved. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1935, 50, 180-94.
- 147 - SOMERS, E.- The fungitoxicity of metal ions. *Ann. applied Biol.*, 1961, 49, 246-53.
- 148 - SPECTOR, W.S.- Handbook of biological data. Saunders, Philadelphia, 1956.

- 149 - SPIRO, N.S.- Relation between the properties of atoms and their compounds and their electronic structure. Trudy Vsesoyuz Nauk Istledovatol. Inst. Galurgii, 1949, 21, 262-335.
- 150 - STACKELBERG, M.V.- The influence of the inner development of the atoms in the periodic tables on the ionic radii. Z. Physik. Chem., 1926, 118, 342-6.
- 151 - STAVINOHA, W.B., EMERSON, G.A. et NASH, J.B.- The effects of some sulfur compounds on thallotoxicosis in mice. Toxicol. and Appl. Pharmacol., 1959, 1, 638-46.
- 152 - SUCHET, J.P.- Chimie physique des semiconducteurs. 1963, Dunod, Paris.
- 153 - SUGATHAN, K.K. et MENON, T.C.K.- Periodic classification and electronic configuration of elements. Current Sci., 1956, 25, 85.
- 154 - SUN, Y.P.- Toxicity index; an improved method of comparing the relative toxicities of insecticides. J. Econ. Entomol., 1950, 43, 45-53.
- 155 - SZADECZKY-KARDOSS, E.- Darstellung des periodischen Systems in function der Ionradien. Acta Geol. Acad. Sci. Hung., 1952, 1, 227-9.
- 156 - TANFORD, C.- The effect of pH on the combination of serum albumine with metals. J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 211-5.
- 157 - TESTONI, P.- The influence of temperature on resistance to drugs. Arch. Inter. Pharmacodyn., 1936, 52, 434-51.
- 158 - THOMLINSON, J.C.- Electrochemical potential and the periodic law. Chem. News, 1918, 117, 176.
- 159 - TINE, J.- Contribution à l'étude de l'activité radioprotectrice éventuelle de quelques métaux à l'état ionique ou chélaté. Thèse Pharmacie, Lyon, 1963.
- 160 - TOMKEIEFF, S.I.- Periodic table and its applications. Nature, 1954, 173, 393-5.
- 161 - TOMKEIEFF, S.I.- A new periodic table of the elements based on the structure of the atom. 1954, Chapman Hall, Londres.
- 162 - TREVAN, J.W.- Error of determination of toxicity. Proc. Roy. Soc. 1927, B 101, 483-514.

- 163 - TRUE, R.H.- The toxicity of molecules and ions. Proc. Am. Phil. Soc., 1930, 69, 231-45.
- 164 - TSIN LI, SHIH et SUN, CHENG E.- The relation between ionic radii, atomic and quantum numbers and valence. Chinese Chem. Soc., 1940, 7, 73-5.
- 165 - ULRICH, J.L. et SHTERNOV, V.A.- The comparative action of hypertonic solutions of the chlorates and chlorides of potassium, sodium, calcium and magnesium. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1929, 35, 1.
- 166 - VAN OSS, C.J.- Nonequilibrium interaction of proteins with sodium and potassium ions measured by ultrafiltration. Rec. Trav. Chim., 1958, 77, 479-86.
- 167 - VAN SANTEN, J.H. et VAN WIERINGEN, J.S.- Ionic radii of iron group elements. The influence of crystalline electric field. Rec. Trav. Chim., 1952, 71, 420-30.
- 168 - VERZAR, F.- The age of the individual as one of the Parameters of Pharmacological Action. Acta Physiol. Acad. Sci. Hung., 1961, 19, 313-9.
- 169 - VINOGRADOV, A.P.- La composition chimique élémentaire des êtres vivants et la classification périodique des éléments. Trav. lab. biogéochim. Acad. Sci. U.R.S.S., 1935, 3, 5-30.
- 170 - VINOGRADOV, A.P.- La composition chimique élémentaire des organismes vivants et le système périodique des éléments chimiques. Compt. Rend. Acad. Sci., 1933, 197, 1673-5.
- 171 - VOET, A.- Ionic radii and heat of hydration. Trans. Faraday Soc., 1936, 32, 1301-4.
- 172 - VOET, A.- The numerical representation of the lyotropic series of univalent cations. Kolloid.Z., 1937, 78, 201-4.
- 173 - VOTOCEK, E.- Sur un nouveau mode de titrage de l'ion Cl^- par l'ion Hg^{++} . Mém. Acad. tchèque Sci., 1915.
- 174 - WAGNER, H.A. et BOOTH, H.S.- A new periodic chart. J. Chem. Ed., 1945, 22, 128-9.
- 175 - WALPOLE, A.L. et SPINKS, A.- A symposium on the evaluation of drug toxicity. 1958, Churchill, Londres.
- 176 - WARREN, K.S.- Ammonia toxicity and pH. Nature, 1962, 195, 47-9.

- 177 - WATANABE, X.- Effective atomic numbers and radii of atoms and ions considered from ionizing potentials. J. Inst. Elec. Eng. Japan, 1942, 62, 237-40.
- 178 - WEITZEL, G.- Chemistry and physiology of biogenous Zinc compounds. Angew. Chem., 1956, 68, 566-73.
- 179 - WILBRANDT, W. et ROSENBERG, T.- The concept of carrier transport and its corollaries in pharmacology. Pharmacol. Rev., 1961, 13, 109-183.
- 180 - WILLIAMS, R.J.- Metal ions in biological systems. Biol. Rev., 1953, 28, 381-415.
- 181 - WOLFF, H.P.; LANG, N. et KNEDEL, M.- Hemopoietically active metals as bound by different serum protein fractions. Electrophoretic studies with iron 59, copper 64, zinc 65. Rev. Belge pathol. med., 1955, 24, 98-100.
- 182 - WURMSER, R.- Oxydations et réductions. 1930, P.U.F., Paris.
- 183 - WUNDER, C.C.- Growth analysis of mice subjected to high gravity. Nature, 1962, 195, 50-51.
- 184 - YATSIMIRSKII, K.B.- Ionic radii and ionization potentials. J. Gen. Chem. U.S.S.R., 1953, 23, 185-8.
- 185 - YEOUTA, J.- Une nouvelle classification periodique basée sur la structure électronique des éléments. Compt. Rend. Acad. Sci., 1945, 221, 441-2.
- 186 - YOKOHASHI, G.- Determination of human serum protein fraction combined with lead or iron in vitro by paper electrophoresis. Kôshû Eiseiin . Kenkyn Hokôku(Tokyo), 1958, 7, 102-4.
- 187 - YOSHIHARA, T. et ABE, H.- The toxicity of chemicals on fish. Bull. Japan. Soc. Sci. Fisheries, 1955, 21, 950-3.
- 188 - ZUCKER, T.; HALL, L.; YOUNG, M. et ZUCKER, I.- The growth curve of the albino rat in relation to diet. J. nutrition, 1941, 22, 123.
- 189 - ZWEMER, R.- Potassium tolerance in various animal species. J. exp. zool., 1950, 113, 649-57.

TABLE DES MATIERES

	<u>Pages</u>
INTRODUCTION	1
I. GENERALITES	4
CHAPITRE 1 : Classification périodique et propriétés physico-chimiques des ions métalliques.	
1 : Classification périodique et structure électronique	5
2 : Périodicité des propriétés physicochimiques des éléments	9
CHAPITRE 2 : Toxicité des ions métalliques.	
1 : Définition et critères de la toxicité	16
2 : Données interprétatives	18
3 : Résultats "isolés"	23
4 : Modalités de l'action toxique des métaux... ..	25
II. PARTIE EXPERIMENTALE	31
CHAPITRE 1 : Techniques utilisées.	
1 : Réactifs	32
2 : Animaux	32
3 : Technique expérimentale	34
4 : Etablissement de la DL 50/30	34
CHAPITRE 2 : Résultats.	
1 : Valeurs des DL 50/30	37
2 : Distribution de la mortalité et courbes pondérales	47
CHAPITRE 3 : Discussion.	
1 : Techniques utilisées	56
2 : Courbes de mortalité et courbes pondérales	61
3 : Comparaison entre les DL 50	63
4 : Corrélations entre toxicité et constantes physicochimiques	69

	<u>Pages</u>
5 : Toxicité et caractères biologiques	83
CONCLUSIONS	86
BIBLIOGRAPHIE	88

ERRATA -Page 68, Tableau VII, dernière
ligne, lire 0,150 au lieu de 1,150.

